

Brigitte. Kikillus

1960

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit

DIE MORTALITÄT INTERNER ERKRANKUNGEN
UND DER GENITALCYCLUS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
BRIGITTE KIKILLUS

MAINZ 1960

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Martin Herrmann

Referent: Prof. Dr. med. Helmut Gros

Korreferent: Prof. Dr. med. Kurt Voit

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1960

Datum des Diploms

20. JULI 1960



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

I N H A L T

Seite

A)	Einleitung	1
B)	Die Hormone des Genitalcyclus	4
	1) Die Hormone des Ovars (Chemie, Stoffwechsel, Ausscheidung)	4
	a) Oestrogene	4
	b) Gestagene	6
	c) Androgene	7
	d) Biosynthese der Sexualhormone	8
	2) Die Hormone des Hypophysenvorderlappens	9
	3) Der Hypothalamus	11
	4) Die Wechselwirkung des Hypophysenvorderlappens zum Hypothalamus	12
C)	Die Wirkungsweise der Hormone im normalen Genitalcyclus ..	13
	1) Der Cyclus	16
	a) Die Ovulation	17
	b) Die Menstruation	18
	2) Praemenstruelles Syndrom	19
D)	Die Allgemeinwirkungen der Genitalhormone auf den Organis- mus der Frau	20
	1) Blut und seine Bestandteile	21
	a) Das Blutbild	21
	b) Eiweiß	23
	c) Fette, Cholesterin	23
	d) Kohlenhydrate und Ketonkörper	24
	e) Elektrolyte	24
	f) Fermente	25
	2) Herzfunktion und Gefäße	26
	a) Pulsfrequenz und Herzminutenvolumen	26
	b) Blutdruck	26
	c) Kapillarfunktion, Gefäßdurchlässigkeit	26
	3) Respirationssystem (Atemfrequenz, Vitalkapazität, CO ₂ -Spannung)	27
	4) Verdauungstrakt	28
	a) Magen	28
	b) Darm	28
	5) Innersekretorische Drüsen	28
	a) Schilddrüse	28
	b) Nebenschilddrüsen	29

	Seite
c) Pankreas	29
d) Nebennieren	29
6) Wärmeregulation	31
7) Wasserhaushalt	31
8) Das vegetative Nervensystem	32
9) Psychische Veränderungen	33
E) Auswertungen der Unterlagen der in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz im Jahrzehnt 1950 bis 1959 im geschlechtsfähigen Alter verstorbenen Patientinnen	34
F) Diskussion	43
G) Zusammenfassung	44
H) Literaturübersicht	46

A) EINLEITUNG

Lange bevor die Zusammenhänge und Ursachen des Cyclus und der Menstruation bekannt waren, haben zahlreiche ältere Autoren während der Menstruation und des Praemenstruums Veränderungen am Kreislauf und Stoffwechsel beobachtet und über Schwankungen der Körpertemperatur geschrieben. So berichtete M. JAKOBI (1) bereits 1876 über eine Rhythmik einzelner Körperfunktionen in Beziehung zum Genitalcyclus. G. GOODMAN (2) stellte dann 1878 die Theorie der "Extragenitalen Wellenbewegungen im Leben des Weibes" auf, die zwar von falschen Voraussetzungen ausging, im Prinzip aber noch heute anzuerkennen ist, da alle Lebensvorgänge rhythmisch verlaufen und sich in einem steten Wechsel von Regulation und Gegenregulation befinden. Im Jahre 1890 hat D. v. OTT (3) darauf hingewiesen, daß die Wärmeproduktion, der Blutdruck, die Harnstoffausscheidung, die Muskelkraft, die Lungenkapazität und manche andere Funktionen einen deutlichen Wechsel im Verlaufe des Cyclus aufweisen. Er beschreibt eine langsam ansteigende Aktivierung der Organfunktionen mit einem Höhepunkt im Praemenstruum und einen jähen Abfall 1-2 Tage vor Eintritt der Menstruation und während dieser.

Erst in den Jahren 1913 bis 1915 konnten die morphologischen Beziehungen zwischen Ovarialfunktion und Endometrium von R. MEYER und R. SCHRÖDER (4, 5) geklärt werden. Intensive experimentelle und klinische Forschungen haben in den letzten beiden Jahrzehnten teilweise eine Reindarstellung der Genitalhormone und die Aufklärung ihrer Chemie, ihres Stoffwechsels, ihrer Ausscheidung, ihrer Biosynthese und der Wirkungsweise im Genitalcyclus und Organismus ermöglicht. Auch die Bedeutung des Hypothalamus und der Hypophyse für die Regulation der Keimdrüsenfunktion wurde untersucht. Man hat erkannt, daß die Keimdrüsenfunktion innerhalb eines Funktionskreises abläuft, der den Hypothalamus, die Adenohypophyse und das Ovar umfaßt. Das grundlegende Schema derartiger endokriner Steuerungseinrichtungen und der ihnen eigenen Regulationsmechanismen basiert auf einer Konzeption von F. HOFF (6). Danach besteht in diesen "selbstregulatorischen Teilsystemen" eine wechselseitige Abhängigkeit zwischen den steuernden und gesteuerten Organen. R. ELERT (7, 8) hat in Anlehnung an F. HOFF für die neurohumorale Regulation Funktionskreise verantwortlich gemacht und deren Berührungspunkte aufgezeigt. Er unterscheidet einen "vegetativen Funktionskreis" (Hypothalamus - Adenohypophyse - Nebennierenrinde), der alle vegetativen Funktionen, die für die Erhaltung des Individuums von Bedeutung sind, reguliert, und einen "generativen Funktionskreis" (Hypothalamus - Adenohypophyse - Gonade),

der der Arterhaltung dient. Beide Funktionskreise überschneiden sich im Hypothalamus, wo die Funktionsziele der Selbsterhaltung (Anpassung) und Arterhaltung (Fortpflanzung) aufeinander abgestimmt werden. Die Adenohypophyse soll die corticotropen und gonadotropen Impulse koordinieren. In ihr ist nach E. TONUTTI (9) eine "Sekretionsumschaltung" von einem glandotropen Sektor auf einen anderen möglich.

Das Ovar selbst hat zwei verschiedene Funktionen: Die vegetative besteht in der Ausscheidung der Ovarialhormone, die regulierend in den Körperhaushalt eingreifen und einen tropen Einfluß auf die verschiedenen Organe und Gewebsformationen - besonders des Genitaltraktes - ausüben; die generative Funktion besteht in der Reifung und Abgabe der Eizelle und ist somit speziell auf die Fortpflanzung ausgerichtet.

Diese Zusammenhänge, deren Bearbeitung noch im Fluß ist, lassen die Vielfalt der Beziehungen zwischen dem Organismus der Frau und dem Genitalcyclus erkennen. Allerdings ist eine Deutung in vielen Fällen noch nicht möglich.

Wenn auch das "Wie" des Cyclusablaufes und die vielen Konstellationsmöglichkeiten der sich gegenseitig beeinflussenden Hormonsysteme beim Menschen zur Zeit noch nicht völlig geklärt sind, so kann man doch den Begriff der "extragenitalen Wellenbewegung" in der geschlechtsreifen Phase der Frau als gesichert ansehen. Sie ist der Ausdruck des dynamischen Gleichgewichtes, das zwischen dem Organismus und dem Cyclussystem besteht. Der cyclisch reziproke Antagonismus zwischen Keimdrüsen- und Hypophysenvorderlappenhormonen und ihre Beziehungen zum Hypothalamus und anderen Drüsen mit innerer Sekretion verursachen periodisch Änderungen der körperlichen und geistigen Reaktionsabläufe.

Nach K. TIETZE (10) werden die bis zum Praemenstruum sich steigenden Funktionsbelebungen meist ohne krankhafte Äußerungen vertragen. Dagegen verursachen der Hormonabfall, kurz vor und während der Menstruation, und die Hormonumstellung zur Zeit der Ovulation eine plötzliche Umkehr und Umstellung funktioneller Wirkungen und stellen somit ein Moment höchster Labilität dar. Der hormonale Tiefpunkt ist gleichzeitig auch ein Tiefpunkt der körperlichen, nervösen und seelischen Leistungsfähigkeit. Der Verfasser spricht von einer "mensuellen und ovulatorischen Krise"; das Ausmaß hängt von dem Grad der Disposition bzw. vom Funktionieren oder Versagen der Gegenregulationen ab.

Die mit den cyclischen Funktionsabläufen im Genitalbereich verbundenen

Allgemeinstörungen sind als praemenstruelle Beschwerden oder, wenn sie zur Zeit der Menstruation auftreten, als Dysmenorrhoe in vielen Arbeiten beschrieben worden, ohne daß über ihre Ätiologie eine einheitliche Deutung besteht. Es gibt weiter eine große Kasuistik über vielfältige krankhafte physische und psychische Störungen, die cyclisch auftreten und an die praemenstruelle oder Menstruationsphase gebunden sind. Chronische Erkrankungen, wie z.B. der Diabetes (11, 12), können sich praemenstruell oder zur Zeit der Menstruation verschlechtern. Auch psychische Veränderungen im Verlauf des Cyclus sind beobachtet und in vielen Arbeiten beschrieben worden. PILCZ und HELLER (13) fanden, daß in ihrer Untersuchungsserie 25-26% der Selbstmörderinnen zur Zeit ihres Suizids menstruiert waren. Dieses Ergebnis konnte BABIN (14) 1935 bestätigen.

In neuerer Zeit berichteten P. B. C. McKINNON und I. L. McKINNON (15) über eine Untersuchungsserie von 47 durch Unfall, Selbstmord oder an Allgemeinerkrankungen gestorbenen Frauen, bei denen sie einen eventuellen Zusammenhang zwischen Nebennierenrindenaktivität und Zeitpunkt des Todes feststellen wollten. Den Zeitpunkt des Todes im Verlaufe des Menstruationscyclus bestimmten sie durch Endometrialhistologie. Signifikante Unterschiede in der Stärke und Aktivität der Nebennierenrinde konnten nicht nachgewiesen werden, auffällig aber war, daß nur 2 Todesfälle in der Follikelphase, die Mehrzahl der Todesfälle sich dagegen in der Lutealphase ereignet hatten. In der mittleren Lutealphase fanden sich mehr Todesfälle als in der frühen und späten zusammen. Auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse weisen die Verfasser auf die Gefahren der Lutealphase hin und empfehlen, geplante Operationen möglichst nur in der Follikelphase durchführen zu lassen.

In der vorliegenden Arbeit soll - angeregt durch Beobachtungen am Krankenbett, die eine menstruelle Beeinflussung einzelner Erkrankungen vermuten ließen, und angeregt durch die genannten Veröffentlichungen - untersucht werden, ob eine zeitliche Korrelation zwischen den einzelnen Phasen des Cyclus und der Mortalität bei Erkrankungen auf dem Gebiet der Inneren Medizin besteht. Die Ergebnisse wurden anhand von Aufzeichnungen über die in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz im Jahrzehnt 1950 bis 1959 im geschlechtsfähigen Alter verstorbenen Patientinnen gewonnen.

Wegen der schnellen Entwicklung der gynäkologischen Endokrinologie in den letzten Jahren erscheint es im Rahmen dieser Arbeit notwendig, Chemie, Stoffwechsel, Ausscheidung und Wirkungsweise der am Genitalcyclus beteiligten Hormone zu besprechen.

B) DIE HORMONE DES GENITALCYCLUS

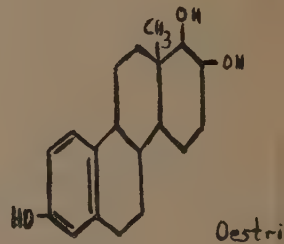
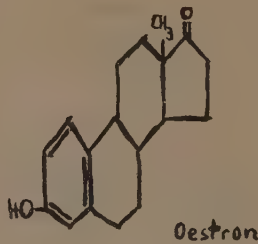
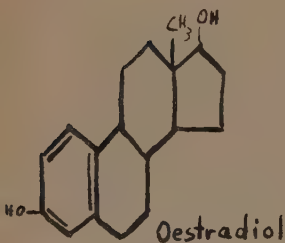
1) Die Hormone des Ovars (Chemie, Stoffwechsel, Ausscheidung)

a) Oestrogene

Als Oestrogene bezeichnet man Stoffe, die am kastrierten Tier Wirkungen entfalten, die in der Scheide des Nagers sonst zur Zeit der Brunst auftreten. Aus menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten konnten bisher 6 oestrogen wirksame Stoffe gewonnen werden, und zwar: Oestradiol, Oestron, Oestriol, 16-Epioestriol, 16-Ketooestron und das 16-Keto-Oestradiol. Als erstes Oestrogen wurde das Oestron von BUTENANDT und DOISY 1929 in reiner Form aus Schwangerenurharn gewonnen. Oestradiol wird als eigentliches Keimdrüsenhormon angesehen und Follikelhormon genannt. Es ist biologisch am wirksamsten. Über das Verhältnis der Wirksamkeit der Oestrogene beim Menschen lassen sich nur bedingte Aussagen machen.

Oestradiol und Oestron wurden aus Ovarien, Oestron auch aus Nebennierenrinden isoliert. In der Schwangerschaft werden Oestrogene in der Placenta gebildet. Beim Mann konnte Oestradiol aus dem Hoden gewonnen werden (16), wo es wahrscheinlich in den Leydig-Zellen gebildet wird.

Die Oestrogene leiten sich vom Cyclopentanoperhydrophenanthren ab und werden zu den Steroiden gezählt (17).



Die Biosynthese der Oestrogene verläuft im weiblichen Organismus ausgehend vom Cholesterin (18) über Progesteron und Androstendion (19).

Die Hormone wirken in erster Linie durch Vermittlung des Blutes, wo sich etwa 1/3 der Oestrogene in freier Form im Plasma finden, während 2/3 anscheinend an die Beta-Globuline gebunden sind (20). Möglicherweise sind die gebundenen Oestrogene nur potentiell aktiv und gelangen erst dann zur

Wirkung, wenn sie bei Bedarf an den Zellgrenzen abgehängt werden. Aus Untersuchungen, bei denen ein durch radioaktives Brom oder radioaktiven Schwefel markiertes Oestrogen verwendet wurde, kann man schließen, daß diese Hormone ihre spezifische Wirkung nicht durch Anreicherung in den Erfolgsorganen erzielen, sondern daß diese besonders empfindlich auf das entsprechende Hormon reagieren (21).

Die Ausscheidung der Oestrogene erfolgt durch Nieren und Leber. Im Harn kommen sie in freier Form oder an Schwefel- oder Glucuronsäure gebunden vor. 1934 konnte ZONDEK nachweisen, daß Lebergewebe *in vitro* Oestrogene fermentativ inaktivieren kann; *in vivo* ist der gleiche Mechanismus wirksam, die Abbaustufen und das Ausmaß der Inaktivierung sind jedoch unbekannt. Die Ausscheidung der Oestrogene in der Galle und in den Faeces wurde mehrfach nachgewiesen (22, 23). Es besteht die Möglichkeit, daß sie im Darm resorbiert werden und einen entero-hepatischen Kreislauf, ähnlich den Gallensäuren, durchmachen (24).

Mit Hilfe quantitativer-chemischer Untersuchungen konnte J. BREITNER (25) in Übereinstimmung mit anderen Autoren im Urin der gesunden Frau eine Oestradiol-Oestron-Ausscheidung zwischen 5-80 Gamma feststellen und eine dreigipfelige Ausscheidungskurve nachweisen.

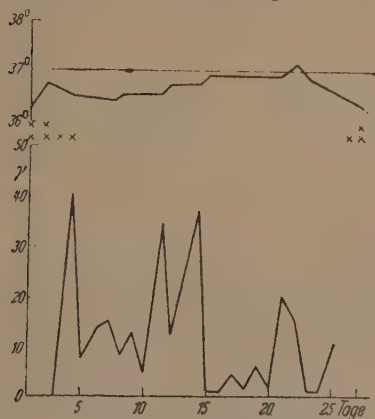


Abb. 4.

Oestradiol-Oestronausscheidung während eines 27tägigen Cyclus bei einer 30jährigen gesunden Frau. Darüber die Basaltemperaturkurve. x = Blutung.

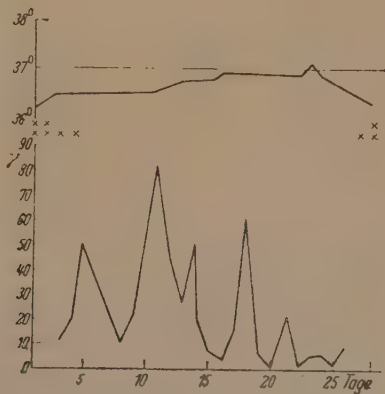


Abb. 5.

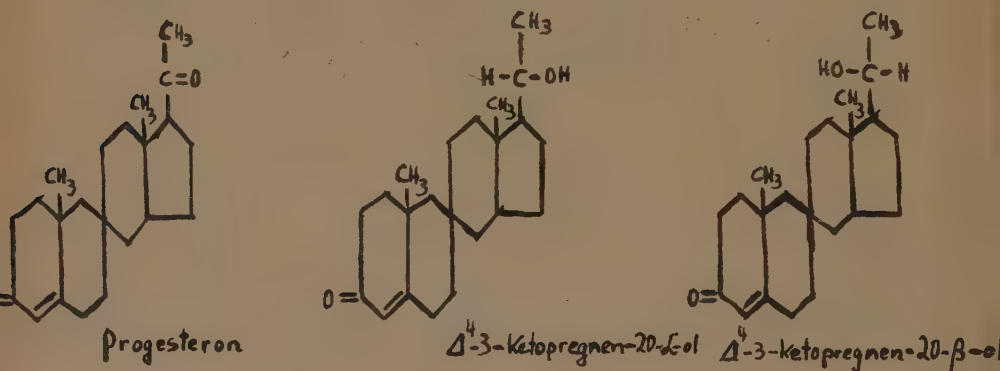
Oestradiol-Oestronausscheidung während des nächsten Cyclus bei derselben Frau

Auf einen Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Anstieg der Gonadotropinausscheidung in der ersten Cyclushälfte kurz vor Beginn der Corpus luteum-Phase und der Oestrogenausscheidung wird hingewiesen.

b) Gestagene

Die gestagenwirksamen Hormone im Organismus dienen der Vorbereitung und Erhaltung der Schwangerschaft. Das wichtigste bisher bekannte natürliche Gestagen ist das Progesteron. 1954 konnte in der KAUFMANNschen Klinik (Köln) aus Placenten, Corpora lutea und sprungreifen Follikeln eine weitere Substanz isoliert werden, die im Clauberg-Test und Hooker-Forbes-Test eine biologische Aktivität aufwies. Es handelt sich um ein Gemisch der 20α - und 20β -Isomeren des Δ^4 -3-Ketopregnen-20-ol. Die Verbindungen zeigen in den biologischen Testmethoden ein unterschiedliches Verhalten (26). Das Progesteron wird im Ovar wahrscheinlich von den Granulosalutein-Zellen des Corpus luteum und im sprungreifen Graaf'schen Follikel von Thecazellen gebildet (27). Das Hormon konnte auch aus Nebennieren isoliert werden. In der Schwangerschaft wird es in großer Menge in der Placenta gebildet.

Die Gestagene leiten sich ebenfalls vom Cyclopentanoperhydrophenantren ab. Das Progesteron ist ein Steroid mit 21 C-Atomen. Es ähnelt den Hormonen der Nebennierenrinde und ist fettlöslich.



In den steroidbildenden Drüsen entsteht Progesteron aus Acetat und Cholesterin. Die erste bisher bekannte Zwischenstufe zwischen Cholesterin und den Gestagenen ist Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on. K. F. BEYER und L. T. SAMUELS (28) konnten zeigen, daß das Enzym 3 β -ol-Dehydrogenase diese Verbindung in Progesteron umwandelt. Dieses Enzym ist in allen Geweben, die Steroide bilden, zu finden.

Das im Ovar gebildete Hormon gelangt auf dem Blutwege zu den Wirkungsstätten. Es ist weitgehend an Serumalbumin gebunden, die Lipoproteine scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen (29). Die gute Fettlöslichkeit führt zu

einer erheblichen Aufnahme von Progesteron im peripheren Fettgewebe (30). Mit chemischen Methoden konnten im Cyclus im peripheren venösen Blut weder Progesteron noch die Δ^4 -Ketopregnen-20-ol-Isomeren nachgewiesen werden. Die Konzentration liegt unter 0,05 μ /ccm Blut (31). Mit dem Hooker-Forbes-Test bestimmt, liegen die Progesteronaequivalente im peripheren und venösen Blut in der zweiten Hälfte des normalen Cyclus am höchsten (32); aber auch während eines großen Teiles der Follikelphase ist es in geringer Konzentration nachweisbar und steigt kurz vor der Ovulation an (33). Mit dem Harn und des Faeces werden nur unbedeutende Progesteronmengen ausgeschieden.

Das Progesteron wird hauptsächlich in der Leber inaktiviert. Die Ausscheidung der inaktivierten Metaboliten erfolgt zum Teil durch die Galle. WIEST (34) konnte zeigen, daß es sich vorwiegend um Pregnandiol als Glucuronsäureester handelt und daß die Veresterung mit Glucuronsäure in der Leber erfolgt. Es wird ein enterohepatischer Kreislauf, ähnlich dem der Oestrogene, angenommen. Neuere Tierversuche haben gezeigt, daß die Niere und periphere Gewebe (z.B. Muskel) neben der Leber Progesteron umwandeln und inaktivieren können. Die einzelnen Stufen des Progesteronabbaus sind noch unbekannt. Auch die Kenntnisse über die Progesteronmetaboliten im Stuhl sind gering. Im Harn kommt als Abbauprodukt des Progesterons hauptsächlich der Pregnandiolkomplex vor.

Die Pregnandiolausscheidung im Urin und die Progesteronkonzentration des Blutes - mit dem Hooker-Forbes-Test bestimmt - verhalten sich während des normalen Cyclus gleichsinnig (35).

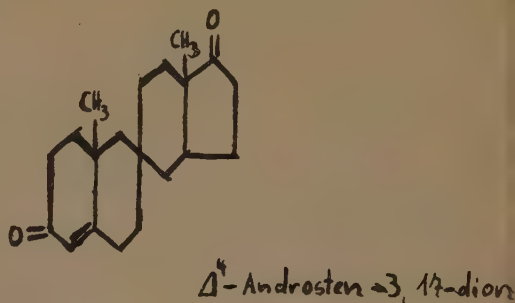
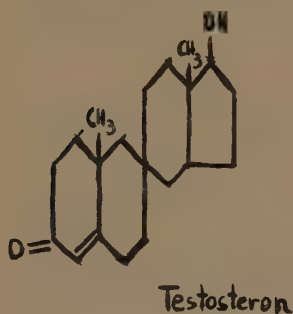
c) Androgene

Die Androgene prägen männliche Eigenschaften. Die Annahme, daß die Ovarien ein männliches Hormon bilden, wird seit langem geäußert; man hat ihm eine Bedeutung im Cyclus bei der Ovulation und Menstruation zugesprochen (36).

Neuere in-vitro-Versuche haben gezeigt, daß nicht nur die Nebennierenrinde und der Hoden, sondern auch Ovarialgewebe ein Enzym enthalten, die 17 α -Hydroxylase, die Progesteron zum 17- α -Oxyprogesteron hydroxylieren kann (19). Ein weiteres Enzym spaltet die Seitenkette des 17- α -Oxyprogesteron und wandelt es so in den androgenwirksamen Stoff, Androstendion, um, welches die Vorstufe des stärker wirksamen Testosterons ist. Weitere in-vitro-Versuche

haben gezeigt, daß Testosteron durch Enzymsysteme des menschlichen Ovariums in die oestrogenwirksamen Hormone Oestron, Oestradiol und Oestriol umgewandelt werden kann. Die Zwischenstufen sind noch unklar (37).

J. ZANDER (26) konnte im eigenen Arbeitskreis aus menschlichen sprungrreifen Follikeln und Corpora lutea neben Progesteron und den beiden Δ^4 -3-Ketopregnen-20-ol-Isomeren 17- α -Oxyprogesteron und Androstendion isolieren. Auch im Placentagewebe wurde Androstendion gefunden (38).



d) Biosynthese der Sexualhormone

L. T. SAMUELS (39) hat gezeigt, daß die frühen Stufen der Biosynthese der Steroidhormone in den verschiedenen steroidbildenden Geweben in gleicher Weise verlaufen. Vielleicht deshalb, weil die steroidbildenden Drüsen einen gemeinsamen Ursprung in der Genitalleiste haben. Die unterschiedliche Steroidhormonproduktion in den endokrinen Drüsen ist durch das Vorherrschen bestimmter Enzyme bedingt. So steht vielleicht auch die unterschiedliche Hormonproduktion im Follikel und im Corpus luteum mit einer Beeinflussung der Enzyme durch die verschiedenen gonadotropen Hormone im Zusammenhang. Die Biosynthese der Sexualhormone stellt man sich heute folgendermaßen vor:

In den steroidbildenden Drüsen wird Progesteron aus Cholesterin und Acetat gebildet. Es hat nicht nur eine eigene spezifische hormonale Wirkung, sondern es stellt ein sehr wesentliches Zwischenstadium für die Synthese von Steroidhormonen der Nebennierenrinde und Genitalorgane dar. Man spricht von ihm auch als von einem Proandrogen (40), aus dem Androgene mit Hilfe entsprechender Enzyme entstehen. Diese wiederum kann man als Prooestrogene ansehen, denn in in-vitro-Versuchen konnte Testosteron enzymatisch in Oestrogene umgewandelt werden. H. WERBIN und Mitarb. (41) konnten im mensch-

lichen Organismus nachweisen, daß die Umwandlung von Cholesterin in Oestrogene möglich ist.

Die Bildung von Oestrogenen, Gestagenen und Androgenen sieht man also nicht mehr als ein jeweils isoliertes Phänomen an (s. Tab. S. 10).

2) Die Hormone des Hypophysenvorderlappens

In dem endokrinen Geschehen des Organismus wird der Hypophyse und all ihren Hormonen eine zentrale Stellung eingeräumt. Über die Bildung, den Stoffwechsel und die Ausscheidungsform der gonadotropen Hypophysenhormone beim Menschen bestehen bis zum heutigen Tage nur ungenügende Kenntnisse.

Aus tierischen Hypophysen konnten drei gonadotropwirkende Stoffe isoliert werden, und zwar

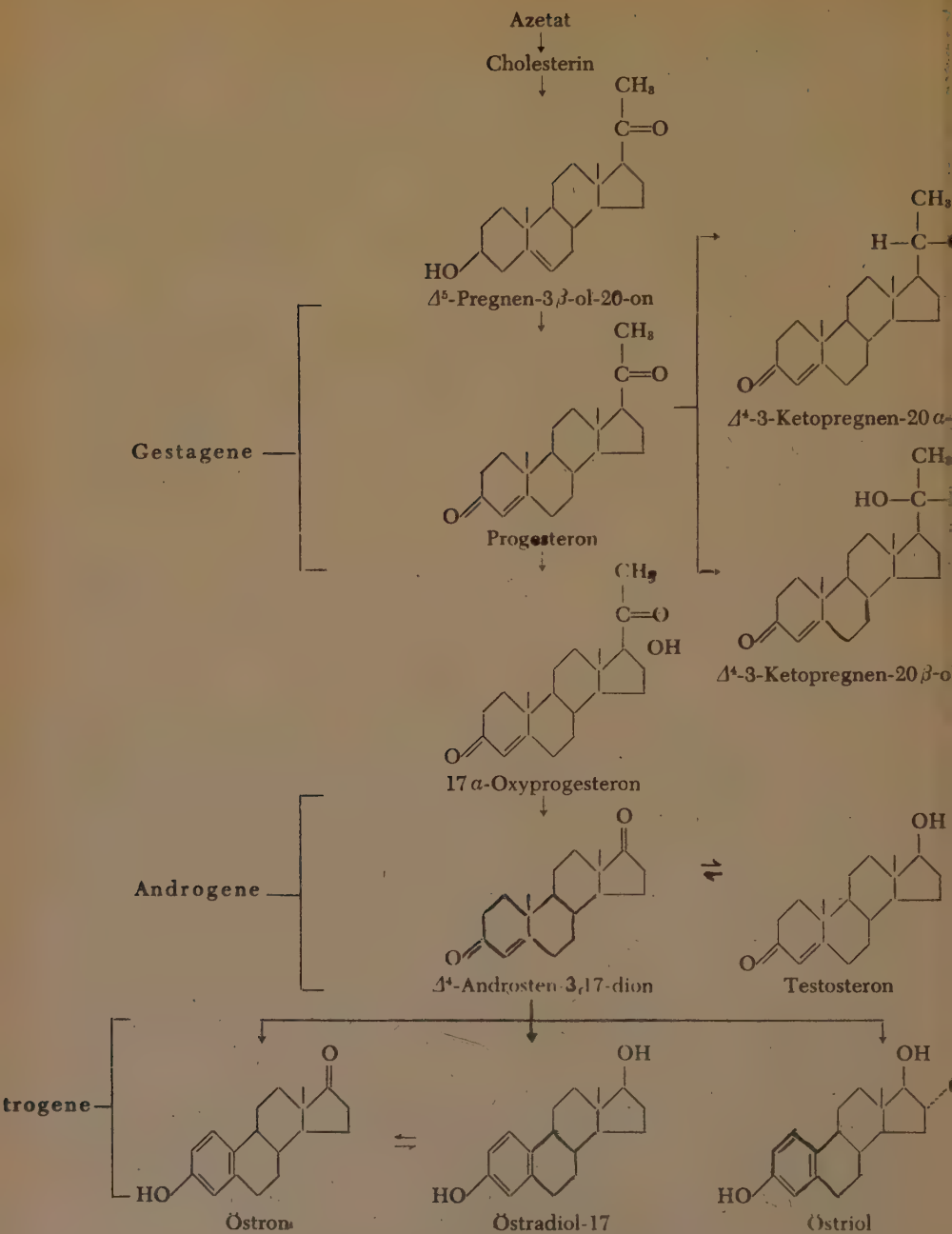
das follikelstimulierende Hormon = FSH = follicle stimulating hormone
= Prolan-A,

das interstitialzellenstimulierende Hormon bzw. luteinisierende Hormon
= ICSH bzw. LH = interstitial cell stimulating hormone bzw. luteinizing hormone = Prolan-B und

das luteotrope Hormon = LTH = lactogènes Hormon.

Nach der Hypophysektomie kommt es zur Atrophie der Gonaden und Geschlechtsorgane, cyclische Funktionen erlöschen. Chemisch sind die gonadotropen Hormone Eiweißkörper (Proteine oder Proteide), also Proteohormone (42). Neben dem Eiweißanteil enthalten das FSH und das ICSH noch einen bestimmten Prozentsatz an Hexosen (Mannose, Galaktose) und Aminohexosen (Hexosamin, Glukosamin), die für die biologische Wirkung unerlässlich zu sein scheinen. Sie werden zu den wasserlöslichen Glykoproteiden gerechnet. Über die physiologische Rolle des Kohlenhydratanteiles im Molekül herrscht keine Klarheit. Das LTH ist ein nur alkohollösliches Protein ohne Kohlenhydratfraktion. JOHN-SON (43) erwägt, ob die Gonadotropine selbst nicht Eiweißkörper sind, sondern daß verschiedene gonadotrope Aktivitäten (vielleicht als Polypeptide) an Proteine locker gekoppelt sind.

Die Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus der gonadotropen Hypophysenhormone basieren auf tierexperimentellen Untersuchungen, die im wesentlichen an Nagern gewonnen wurden. Es scheinen aber erhebliche artspezifische Unterschiede zu bestehen, denn das ICSH aus Schweine- und Schafshypophysen unterscheidet sich weitgehend in den chemischen Eigenschaften, so zum



Biosynthese der Gestagene, Androgene und Östrogene

Beispiel in dem Molekulargewicht von 100 000 bzw. 40 000 (44). Inwieweit sich diese Befunde auf den Menschen übertragen lassen, ist bis heute nicht geklärt. LI (45) konnte sowohl mit chemischen als auch mit biologischen Methoden feststellen, daß menschliches ICSH und FSH sich von den Hormonen des Schafes unterscheidet. Obwohl die Hormone noch nicht vollkommen voneinander getrennt werden konnten, läßt sich sagen, daß das menschliche ICSH in seiner Wirksamkeit ungefähr 3 mal stärker als das Hormon des Schafes ist. Das tierische FSH konnte im Gegensatz zum hochwirksamen menschlichen bei Frauen keine Follikelstimulierung hervorrufen.

Der Versuch, mit Hilfe der Gonadotropinausscheidung im Harn einen Einblick in das Verhalten der Gonadotropine beim Menschen zu erhalten, ist insofern schwierig, als bisher weder im Blut noch im Urin eine Trennung der gonadotropen Faktoren gelungen ist. BUCHHOLZ (46,47) bestimmte in einem Urinkollektiv von 17 gesunden Frauen mit regelmäßigem Cyclus die Gesamtgonadotropine und die ICSH-Aktivität. Er fand einen sich weitgehend deckenden Kurvenverlauf der ICSH-Aktivität und der Aktivität der Gesamtgonadotropine. Kurz vor der Cyclusmitte kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung beider Faktoren. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausscheidungsgipfel der gonadotropen Hormone und der Ovulation erscheint möglich. Die Versuchsergebnisse sprechen für das Vorhandensein nur eines Hormons mit evtl. zwei Faktoren, die in einem gleichbleibenden Verhältnis vorhanden sind. Für eine monistische Auffassung der Hypophysenhormone treten u. a. auch M. ARON und C. ARON (48) ein, weil man mit Hypophysentotalextrakten in geringer Menge ein Follikelwachstum und mit der 5-10-fachen Menge dagegen eine Luteinisierung erzielen kann.

3) Der Hypothalamus

Als Hypothalamus bezeichnet man den gesamten Bezirk des Zwischenhirnes unterhalb des Sulcus hypothalamicus. Innerhalb des Hypothalamus lassen sich (49) zwei Bereiche unterscheiden, der markreiche Hypothalamus ohne Beziehung zur Hypophyse und der markarme Hypothalamus mit Beziehung zur Hypophyse. Nervöse Verbindungen zwischen Hypophyse und Hypothalamus sind bisher nicht mit Sicherheit dargestellt worden. Die überwiegende Mehrzahl der in der Adenohypophyse anzutreffenden Nervenfasern scheint dem peripheren vegetativen System anzugehören, dessen Fasern die Blutgefäße begleiten (50).

Schon 1930 wurde von POPAG u. Mitarb. (51) auf die Existenz eines Pfortader-

systems hingewiesen, welches die Verbindung der Adenohypophyse mit dem Hypothalamus herstellt. Sie nehmen eine Blutströmung von der Hypophyse zum Tuber cinerium an. 1952 konnte SPANNER (52) zeigen, daß es sich bei den hypophysären Pfortadern des Menschen tatsächlich um Verbindungsstämme zwischen Hypophyse und Hypothalamus handelt. Nach SPANNER zeichnet sich das System durch eine Reihe von Drosselvorrichtungen aus, die wechselnde Druckverhältnisse schaffen und möglicherweise einen Wechsel der Strömungsrichtung bedingen. Dieses Pfortadersystem könnte der Träger besonderer humoraler Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse sein.

Ein verhältnismäßig eng umschriebener Bezirk des markarmen Hypothalamus ist als ein Zentrum ermittelt worden, das mit den Sexualfunktionen verknüpft ist (53, 54). Das "mediale Feld" des Tuber cinerium scheint das Sexualzentrum zu beherbergen. Im Tierexperiment läßt sich zeigen, daß nach Zerstörung dieser Kerngebiete beim infantilen Tier die Reifung ausbleibt, beim erwachsenen Tier die Genitalorgane atrophieren. Die elektrische Reizung dieser Gebiete löst eine Ovulation aus, während eine Reizung der Adenohypophyse wirkungslos bleibt.

Dieser im Tierexperiment ermittelten Lokalisation des Sexualzentrums entsprechen die wenigen am Menschen bekannten klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen. Tumoren im Hypothalamusbereich und andere pathologisch-anatomische Veränderungen, die ihn sekundär-mechanisch beeinflussen, äußern sich klinisch in einer Atrophie der Sexualorgane oder gehen andererseits auch mit einer gesteigerten Funktion, z. B. einer Pubertas praecox einher.

Die Art der Reizübermittlung vom Sexualzentrum zur Adenohypophyse ist bisher ungeklärt. Es stehen sich eine neurale, eine neurohumorale, eine zentrifugale und eine zentripetale Theorie gegenüber (50, 55, 56).

4) Die Wechselwirkung des Hypophysenvorderlappen zum Hypothalamus

Es gibt nur wenige klinische Beiträge zur Deutung der Beziehungen zwischen Adenohypophyse und Hypothalamus. Die Erforschung ihrer Wechselwirkungen befindet sich heute noch im Anfangsstadium. Es erscheint jedoch gesichert, daß der Hypothalamus einen regulierenden Einfluß auf die Adenohypophyse ausübt. Die Adenohypophyse kann unabhängig vom Hypothalamus Hormone

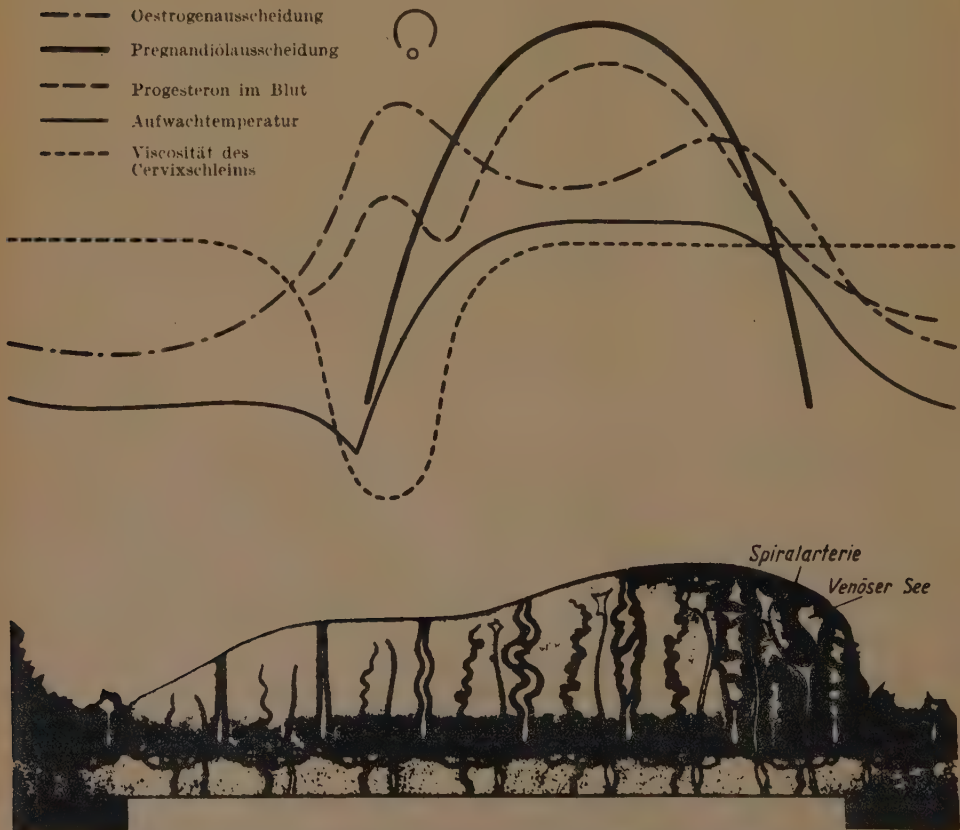
produzieren. Möglicherweise kommen ihr auch autonome Fähigkeiten zu. Als zusätzliches Steuerorgan ist ihr aber der Hypothalamus übergeordnet. Dieses System kann nur dann funktionieren, wenn seine Einheit gewahrt bleibt. So kann im Tierversuch nur dann eine transplantierte Hypophyse funktionieren, wenn sie unter den Hypothalamus verpflanzt wird und die Möglichkeit hat, über das regenerierte Pfortadersystem mit dem Hypothalamus in Beziehung zu treten (55). WESTMAN (57) konnte bei seinen Rattenversuchen mit markiertem Phosphor zeigen, daß der Hypothalamus nur dann typisch auf Sexualhormone reagiert, wenn seine Verbindung zum Hypophysenvorderlappen nicht gestört ist. Injiziert man kastrierten Ratten Oestrogene und markierten Phosphor, dann beobachtet man die höchste P^{32} -Konzentration zuerst im Zwischenhirn und erst später im Hypophysenvorderlappen (58). Das Sexualzentrum kann durch seine Ansprechbarkeit auf die Keimdrüsenhormone die Funktion der Hypophyse entsprechend den hormonalen Gegebenheiten regulieren. Nach der Meinung von HARRIS (55) dürften Schwankungen im Oestrogengehalt des Blutes, die die Sekretion der Gonadotropine beeinflussen, auf den Vorderlappen nicht unmittelbar, sondern auf dem Wege über den Hypothalamus einwirken (59). Der Rhythmus des Cyclus scheint nach HARRIS von neuralen Mechanismen im Hypothalamus abzuhängen, wo vielleicht auch Schwankungen des Hormonspiegels im Blut, Einflüsse höherer Zentren und der Umwelt integriert werden.

C) DIE WIRKUNGSWEISE DER HORMONE IM NORMALEN GENITALCYCLUS

Am Zustandekommen des weiblichen Cyclus sind Zwischenhirn, Hypophysenvorderlappen, vegetatives Nervensystem, Ovarien und andere endokrine Drüsen beteiligt, die auf den Uterus, die Tuben, Cervix und Vagina unmittelbar einwirken.

Die Länge eines normalen Cyclus wird mit 4 Wochen angegeben, doch ist es bekannt, daß nur 5 - 8% der Frauen (60) regelmäßig alle 28 Tage menstruieren. Bei den meisten kommt es zu Intervallschwankungen von 3 - 4 Tagen, wobei die Mittelwerte allerdings wieder 4 Wochen ergeben. Die Länge der Corpus luteum-Phase schwankt nur um ± 1 - 2 Tage, während die Follikelphase Veränderungen entsprechend den Schwankungen der Gesamtlänge des Cyclus zeigen kann (61).

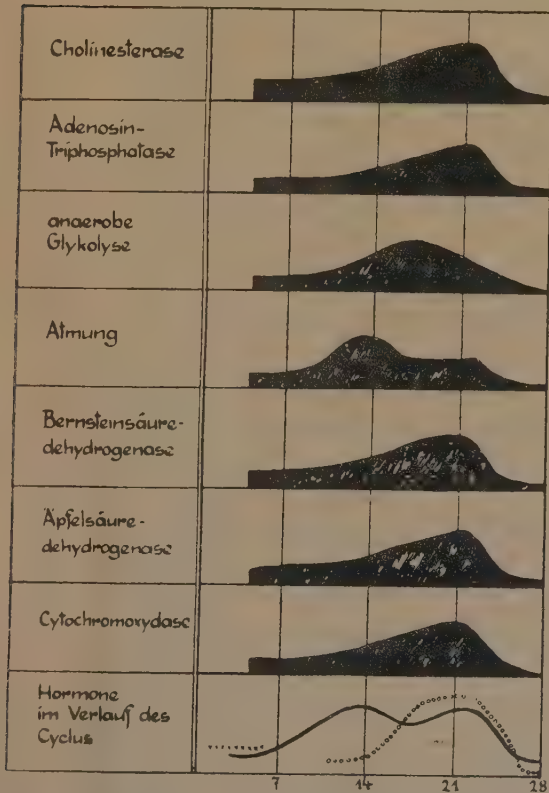
Obwohl in den letzten zwei Jahrzehnten Forschungsarbeiten eine große Zahl neuer Erkenntnisse erbracht haben, ist es dennoch nicht gelungen, das "Wie" des Cyclusbauablaufes beim Menschen völlig zu klären. Ob und inwieweit sich die meist an Nagern erhobenen Befunde auf den Menschen übertragen lassen, ist nicht klar. Den Untersuchungen am Menschen stellen sich insofern Schwierigkeiten entgegen, als über die Funktion des Hypothalamus und die Absonderung, den Stoffwechsel und die Ausscheidungsform der gonadotropen Hypophysenhormone noch keine einheitlichen Kenntnisse vorliegen. Genauere Vorstellungen besitzt man über die cyclische Hormonabgabe der Ovarien und die morphologischen Veränderungen am Endometrium.



Schema der cyclischen Veränderungen des Endometrium in Beziehung zu anderen Cyclusphänomenen

Nach G. K. OBER, in: Labhart, Die Klinik der Inneren Sekretion, 1957.

Die Sexualhormone sollen im Gewebe und in der Gefäßwand biochemische Prozesse aktivieren (26). Die Einzeluntersuchungen über ihren Angriff im Chemismus der Zelle lassen sich aber noch nicht in eine vollständige Reaktionskette innerhalb der Zelle einordnen. Im Endometrium sind Veränderungen in verschiedenen Enzymsystemen nachgewiesen worden (62, 63):



Das Verhalten der Cholinesterase [Burger (5)], ATPase [Jones (15)], anaeroben Glykolyse [Raab (25)], Atmung [Burger und Kunz (6)], Bernsteinsäuredehydrogenase [Stuermer (30)], Äpfelsäuredehydrogenase [Stuermer (30)], Cytochromoxydase [Stuermer (30)] im Endometrium im Verlauf des Menstruationszyklus

Beta-Glukuronidase
Alkalische Phosphatase
Phosphoamidase
Ribonukleinsäure
Desoxyribonukleinsäure
Fibrinolytische Ferment
Hormone im Verlauf des Zyklus

Das Verhalten der alkalischen Phosphatase [Stuermer (20)], Ribonukleinsäure und des fibrinolytischen Ferments im Verlauf des Menstruationszyklus

In der ersten Phase des Cyclus stehen die Bildung der Ribonukleoproteine und das Zellwachstum im Endometrium im Vordergrund, während in der zweiten Phase die Zelldifferenzierung und die Bildung von Kohlenhydratsubstanzen vorherrschen. Unter der Wirkung des Progesterons kommt es zu einer Vermehrung des Glykogens, der Glykoproteide, Mukopolysaccharide und Lipide; es beeinflusst auch die Zellatmung und die aerobe Glykolyse (64, 65).

Über die Beeinflussung des Uterusmuskels kann heute folgendes gesagt werden: Die Oestrogene beeinflussen die Synthese und Erhaltung des kontraktile Systems in den Muskelfibrillen. Progesteron dagegen blockiert die Kontraktion des Muskels selbst bei voll ausgebildetem kontraktilem System. Jedenfalls scheint Progesteron auf irgendeine Art und Weise in den Übertragungsmechanismus der Kalium- und Natrium-Ionen durch die Zellwand einzuwirken (66, 67).

1) Der Cyclus

Nach der heutigen Auffassung (68, 69, 70, 71) ist der Cyclus mit seinen genitalen und extragenitalen Veränderungen das Resultat eines Zusammenspiels von drei Hypophysenvorderlappenhormonen und drei Ovarialhormonen. Die Ausschüttung der gonadotropen Hypophysenhormone steht in einem quantitativ umgekehrten Verhältnis zur Hormoninkretion des Ovars. Die Sexualhormone wirken dabei wahrscheinlich nicht direkt auf die Adenohypophyse, sondern über den Hypothalamus.

Im Ovar führt das ICSH (LH) in der hormonalen Einleitung des Cyclus zu einer Stimulierung des interstitiellen Gewebes und bewirkt unter Umständen eine Androgenproduktion. Zu einem Follikelwachstum kommt es nicht. Anschließend wird dann entweder direkt oder durch Vermittlung der vom Ovar sezernierten Androgene die Sekretion von FHS ausgelöst, das zusammen mit dem ICSH das Follikelwachstum, die Oestrogenproduktion und die Luteinisierung des Follikels bewirkt. Das Follikelhormon führt entweder direkt oder über das Sexualzentrum in dem Hypothalamus zur Sekretion von LTH durch die Hypophyse, das den anlutinisierten Follikel zu Ende luteinisiert und zur Sekretion von Progesteron befähigt. Man muß also zwischen einer luteinisierenden Wirkung des ICSH und einer luteotropen Wirkung des LTH unterscheiden. Wahrscheinlich wirkt das LTH schon vor der Ovulation auf die Zellen der Granulosa und befähigt sie zur Produktion von gestagenen Stoffen. Beim Menschen und beim Tier konnte vor der Ovulation im Follikel Progesteron nachgewiesen werden. Nach dem Follikelsprung überwiegt die Progesteronwirkung, aber

auch das Follikelhormon wird weitergebildet. Die zunehmende Progesteronbildung führt zu einer allmählichen Verminderung der Ausschüttung des luteotropen Hormons aus der Hypophyse und somit zur Rückbildung des Gelbkörpers. Es kommt zu einem Abfall der Konzentration der Sexualhormone im Blut und zur Menstruation. Nach BUSCHBECK kann man nicht mehr ein bestimmtes Hormon der Hypophyse oder des Ovars einer bestimmten Cyclusphase des Endometriums zuordnen. Man nimmt heute an, daß während des ganzen Cyclus alle Sexualhormone gebildet werden. Die Grenzen der einzelnen Phasen fließen ineinander, und es hängt von der Reaktionsbereitschaft und der spezifischen Ansprechbarkeit des Endometriums ab, welches Hormon im jeweiligen Cyclusabschnitt bei der Struktur- und Funktionsgestaltung überwiegt.

Die morphologischen cyclischen Veränderungen des Endometriums im Verlaufe eines normalen Cyclus beobachtete MARKEE (72), indem er Endometrium in die vordere Augenkammer von Rhesusaffen verpflanzte, die Durchblutungsgröße der Kapillaren bestimmte und dabei feststellte, daß die Gefäße eine ganz bestimmte Verlaufsform zeigen.

a) Die Ovulation

Über die Ursachen der Ovulation gibt es verschiedene Hypothesen. Sie tritt beim Menschen wahrscheinlich spontan ein. Man hat sie sich nicht als einen explosiven Vorgang vorzustellen, sondern als einen relativ ruhigen Austritt an einer fermentativ vorbereiteten Stelle (73, 74). Nach Ansicht von BUCHHOLZ und FORBES (33, 46, 75) geht beim Menschen und beim Kaninchen der Ovulation eine Progesteron- und auch Gonadotropinausscheidung in das Blut voraus. VELARDO (76) konnte bei unreifen Ratten, die 7 - 100 Tage nach einer Hypophysektomie geringe Dosen von hochreinen Schafshypophysen-Gonadotropinen (FSH und LH) erhalten hatten, feststellen, daß sie ovulierten und Corpora lutea bildeten. Die Hormone getrennt appliziert waren wirkungslos; nur eine Kombination von beiden bewirkte eine Oestrogensekretion, eine Ovulation und die Bildung der Corpora lutea. Nach OBER (77) kann der weibliche Hypothalamus im Tier rhythmische bzw. periodische Fähigkeiten entwickeln; HVL und Ovar wären demnach untergeordnete Gewebe, die von sich aus die Ovulation und die cyclischen Vorgänge nicht unterhalten können.

Beim Menschen ist die Auslösung der Ovulation mit Ovarialhormonen bisher nicht gelungen. Sie findet beim Menschen ungefähr in der Mitte zwischen zwei Regelblutungen statt. Die Follikelphase dauert vom Tage ihres ersten Nachweises, dem 5. Tage nach Menstruationsbeginn etwa, ungefähr 10 Tage,

die Corpus-luteum-Phase 12 - 14 Tage (60). Wie die Intervalle der Menstruationen aber um einige Tage schwanken, so gelten diese Schwankungen auch bei der relativen zeitlichen Konstanz zwischen Follikelsprung und Menstruation für die Ovulation. Der Tag des Temperatursprunges liegt erfahrungsgemäß durchschnittlich 12 - 13 Tage vor Menstruationsbeginn (61). Bei manchen Frauen machen sich um den Zeitpunkt der Ovulation gewisse Beschwerden bemerkbar, die als "Mittelschmerz" bezeichnet werden. Man beobachtete wenige Stunden eine Reizbarkeit, Unruhe, Übelkeit, Unbehagen und Schmerzempfindung im Unterbauch (60). Die Bewegungsaktivität soll gesteigert sein (78). TIETZE (10) spricht sogar je nach dem Grade der individuellen Disposition von einer "ovulatorischen Krise".

b) Die Menstruation

Die zur Auslösung der Menstruationsblutung führenden Vorgänge im Endometrium und speziell an den Gefäßen sind bis heute nicht sicher geklärt.

MARKEE und OBER (72, 77) sind der Meinung, daß der regelrechte Ablauf der Menstruationsblutung nur bei dem Vorhandensein der durch das Progesteron induzierten Spiralarterien möglich ist. Im einzelnen sollen bei dem Sequestrationsprozeß die Spiralarterien federartig zusammensinken, so daß es in ihrem Versorgungsbereich zu einer Ischämie bis Stase, zur Leukozytenemigration ins Gewebe und zur Bildung oberflächlicher Nekrobiosen kommt. Die Menstruationsblutung setzt als Diapedesis- und Rhexisblutung ein. Nach Ansicht von BURGER (63) ist das Auftreten der Blutung dagegen nur abhängig von den Veränderungen und dem Zustand des hormonal gesteuerten enzymatischen Zellgeschehens im Endometrium. Zur Blutung wäre also nicht eine bestimmte Struktur der Gefäße notwendig.

Eine normale Menstruation währt etwa 3-5 Tage, längstens 7 Tage. Schon vom 3. Tag lassen die Blutungsstärke und Beschwerden nach.

Die Wirkung, die der Abfall der Ovarialhormone auslöst, beschränkt sich nicht nur auf den Genitaltrakt, sondern es kommt zu einer mehr oder minder stark ausgeprägten Reaktion des gesamten Organismus. Das Ausmaß derselben hängt von dem Grade der individuellen Disposition bzw. vom Funktionieren oder Versagen der verfügbaren Regulatoren ab. Nach TIETZE (10) werden bei mangelhaftem Funktionieren der Regulationen, die über das Zwischenhirn, das vegetative Nervensystem, über die Kapillaren und die Gefäßwand, über endokrine Drüsen, den Stoffwechsel und das ionale Milieu der Zelle und des Serums laufen, folgende Symptome beobachtet:

- 1) Allgemeine Leistungsfähigkeit des Körpers zur Zeit der Menstruation herabgesetzt, seltener erhöht.
- 2) Geringe praemenstruelle Zunahme des Blutvolumens und Vermehrung der roten Blutkörperchen, mensuelle Abnahme derselben und des Blutfarbstoffgehaltes in geringer Weise; mensuelle Leukozytose, relative Thrombopenie, erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, geringe Verlängerung der Gerinnungszeit und Abnahme der Resistenz der roten Blutkörperchen. Puls und Temperatur nehmen praemenstruell zu, mensuell ab.
- 3) Menstruelle Herabsetzung der Resorption des reticuloendothelialen Systems. Durchlässigkeit der Gefäßwand (Rumpel-Leede'sches Zeichen und Quinke'sches Oedem).
- 4) Erhöhte Infektionsbereitschaft, besonders für Scharlach, Grippe und andere zur Zeit der Menstruation; desgleichen Exacerbation ruhender oder in Heilung befindlicher Entzündungsherde (Adnexerkrankung, akuter Gelenkrheumatismus, Tuberkulose, Pleuritis usw.).
- 5) Praemenstruelle und menstruelle Änderung der Darmmotilität (Verstopfung, Durchfälle). Mensuelle Blutung aus Ulcera ventriculi. Akute Appendicitis im Anschluß an die Menses. - Mensuelle Verschlechterung eines Diabetes mellitus.
- 6) Mensuelle Dermatosen: Akne vulgaris, Akne rosacea, Herpes labialis, Pruritus, Purpura und Ekzeme.
- 7) Mensuelles Auftreten von Konjunktividen und Verschlimmerung besonders endokrin bedingter Augenerkrankungen.
- 8) Menstruelle Neurosen und Psychosen: Migräne, Hydrocephalus angioneuroticus, Epilepsie, Verstimmungen (Selbstmord), Verschlimmerung von manisch-depressivem Irresein, Schizophrenie; Manifestwerden latenter Psychosen. Gesteigerte Kriminalität."

2) Praemenstruelles Syndrom

Viele Frauen haben vor der Menstruation Mißempfindungen verschiedener Art und Stärke. Es kann zu einer Spannung bis Schmerzhaftigkeit der Mammæ, Schwere- bis Völlegefühl im Unterleib, Übelkeit, Kopfschmerzen, gesteigert bis zur Migräne, psychischen Veränderungen mit Mißstimmung und Nervosität, aber auch Schlaflosigkeit und Depressionen, Gewichtszunahme mit Schwellung der Füße und Hände und zu Dermatosen kommen. STIEGLITZ (79) beobachtete diese einzelnen Symptome des Beschwerdekompleses schon 4-10 Tage vor Beginn der Menstruation. WILBRAND (80) sah diese Beschwerden 1-3, maximal 5 Tage vor der Menstruation auftreten und macht einen

"Versagenszustand gegenüber einem sonst physiologischen Geschehen" beim Absinken der Genitalhormone für verantwortlich. Über das Zustandekommen dieser Beschwerden, die von FRANK (81) und anderen, vor allem amerikanischen Autoren, als "premenstrual tension" beschrieben wurden, herrscht trotz der zahlreichen Untersuchungen keine Klarheit.

Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß die besonders im Praeklimakterium stärkeren Beschwerden durch eine passagere Hyperfollikulinie hervorgerufen werden (82). Andere Autoren, vor allem des französischen Schrifttums (83, 84), machen eine echte Hyperfollikulinie oder eine Corpus-luteum-Insuffizienz für diese Beschwerden verantwortlich. Wieder andere Autoren (85, 86) sahen in einer unzureichenden Abstimmung des Zusammenspiels von Follikel- und Gelbkörperhormon eine Ursache der praemenstruellen Beschwerden; zumal praemenstruelle Beschwerden auch bei Frauen mit Virilisierungserscheinungen beobachtet werden, bei denen eine erhöhte Follikelhormonproduktion nicht sehr wahrscheinlich ist (87). Im angelsächsischen Schrifttum tritt unter anderem GREENHILL (88) die Ansicht, daß die durch ovarielle Steroide bedingte Na-, Chlor- und Wasserretention eine ursächliche Rolle für das Zustandekommen dieser Beschwerden spielen. Ob bei diesem Syndrom die von vielen Untersuchern nachgewiesene praemenstruell erhöhte Corticoidausscheidung (89, 90) besondere Ausmaße erreicht, ist bisher nicht geklärt. UFER (91) konnte einen Antagonismus zwischen Follikelhormon einerseits und Progesteron und Testosteron andererseits in der Beeinflussung der Beschwerden dieses Syndroms feststellen. Follikelhormon verstärkte die Symptome, Progesteron und Testosteron wirkten bessernd.

D) DIE ALLGEMEINWIRKUNGEN DER GENITALHORMONE

AUF DEN ORGANISMUS DER FRAU

Die cyclische Funktion der Ovarien und damit auch des gesamten Funktionskreises Hypothalamus - Hypophysenvorderlappen - Ovar tritt nicht nur am Genitaltrakt in Erscheinung, sie ist auch in vielen Funktionsschwankungen des gesamten Organismus zu erfassen. Jeder Funktionskreis wirkt nach HOFF auch über seinen eigenen Bereich hinaus auf andere Systeme des Organismus ein. Stärkere Reaktionen in einem Funktionskreis führen zu einer Mitreaktion anderer.

Die extragenitalen Wirkungen der Sexualhormone sind anscheinend bei den einzelnen Tierarten und beim Menschen unterschiedlich stark ausgeprägt. In zahlreichen Arbeiten sind die Funktionsabläufe der einzelnen Organe und Organsysteme, die Stoffwechselleistungen, der Hormon- und Ionenhaushalt im Organismus im Verlauf des Cyclus untersucht worden. Sie haben nicht immer zu einheitlichen Ergebnissen geführt, sondern widersprechen einander teilweise. Zum Teil sind die Arbeiten auch dadurch erschwert, daß sich die Wirkungen der einzelnen Steroide nicht immer sicher voneinander abgrenzen lassen.

Ein großer Teil des Schrifttums über die extragenitalen Wirkungen der Sexualhormone und über die Beziehungen zwischen menstruellem Cyclus und inneren Krankheiten ist zusammenfassend bei SCHULZ (92) besprochen worden. Es sollen deshalb im Rahmen dieser Arbeit nur Ergebnisse über die extragenitalen Wirkungen der Genitalhormone der letzten Jahre angeführt werden.

1) Blut und seine Bestandteile

a) Das Blutbild

Die Resultate der Untersuchungen des Blutbildes sind nicht übereinstimmend.

Erythrozyten und Haemoglobin: Die Oestrogene sollen eine Blutverdünnung und damit entsprechende Veränderungen des Blutbildes zur Folge haben. Es wurde ein Absinken des Hb. und der Erythrozytenzahl gefunden (93). SCHRÖDER (60) gibt ein Ansteigen des Hb. in der Corpus-luteum-Phase bis zu einem menstruellen Abfall an. Ein ähnliches Verhalten mit praemenstruellem Anstieg und menstruellem Abfall beobachtete auch SCHULZ (92).

Leukozyten: ARTNER (94) fand für die Leukozytenwerte einen charakteristischen biphasischen Verlauf mit relativ niedrigen Werten in der Follikelphase und hohen in der Corpus-luteum-Phase. Ein plötzliches Ansteigen geht mit dem Follikelsprung parallel. Die höchsten Werte werden einige Tage vor dem Menstruationsbeginn erreicht. Mit Einsetzen der Blutung kommt es zu einem plötzlichen Abfall der Zellen. Nach Oestrogengaben konnte eine Verminderung der Leukozyten beobachtet werden (95).

Differentialblutbild:

Neutrophile L.: MCKINNON (96) fand einen Anstieg der neutrophilen Elemente in der zweiten Cyclushälfte gegenüber niedrigen Werten im Verlauf

der ersten Phase. Zu einem gleichen Ergebnis kam ARTNER (94), der ebenfalls in der ersten Hälfte des Cyclus niedrige Werte mit einem Tiefpunkt zwei Tage vor dem Temperatursprung und anschließendem Ansteigen während der Luteum-Phase mit einem höchsten Wert vor Menstruationsbeginn beobachten konnte.

Eosinophile: Die eosinophilen Zellen sollen zweimal, und zwar zur Zeit der Ovulation und Menstruation absinken (97). BÖWING (98) beobachtete ein biphasisches Verhalten mit menstruellem Gipfel und ovulatorischem Tiefpunkt, der dem Temperatursprung um ein Geringes vorausging. ARTNER (94) fand relativ hohe Werte der Eosinophilen in der Follikelphase mit einem Höhepunkt 2 Tage vor dem Temperatursprung, dabei einen plötzlichen Abfall, niedrige Werte in der Luteum-Phase und einen Tiefpunkt vor der Menstruation. Mit Blutungsbeginn kommt es zu einem erneuten Ansteigen. PATHAK (99) sah während des gesamten Intermenstruums eine zunehmende Eosinopenie und gegen Ende der Menses oder unmittelbar danach einen Gipfel. Er machte entweder die Aktivität der Ovarialhormone oder eine vermehrte Nebennierenrindenaktivität während der Menses hierfür verantwortlich. DAVIS u. Mitarb. (100) sahen in dem Abfall der Eosinophilen zur Zeit der Ovulation den Ausdruck einer Stressreaktion.

Basophile: Sie sollen im Verlaufe des Cyclus kein typisches Verhalten zeigen (94). Dagegen hat THONNARD-NEUMANN (101) hohe Basophilenzahlen bei hohem Follikelhormon- und niedrigem Progesteronspiegel und niedrige B.-Zahlen bei umgekehrter Hormonkonstellation gefunden. Bei künstlicher Zufuhr konnte die gleiche Wirkung erzielt werden. Um die Menstruationszeit kommt es zu einem Anstieg der Zellen, der Maximalpunkt kann der Blutung aber auch vorangehen oder ihr folgen. Der niedrigste Wert der Basophilen wird zur Zeit der Ovulation gefunden.

Auf eine Beziehung der menstruellen Blutungsbereitschaft mit dem Heparin, für das die Blutbasophilen als Heparinträger genannt werden, wird hingewiesen.

Lymphozyten: ARTNER (94) wies ein entgegengesetztes Verhalten der Lymphozyten zu den Neutrophilen mit hohen Werten während der Follikelphase und niedrigen Werten während der Luteum-Phase mit einem Tiefpunkt kurz vor der Menstruation nach.

Reticulozyten: WATZKA (102) fand eine vorübergehende Vermehrung bis zu einem dreifachen Ausgangswert der Reticulozyten zur Zeit der Ovulation. Eine Reizung des reticuloendothelialen Systems mit Hyperplasie und Stimulation der Makrophagen an Milz, Leber, Uterus und Lymphknoten wurde nach Follikelhormongaben beobachtet (103).

Thrombozyten: Die höchsten Thrombozytenwerte wurden zur Zeit der Ovulation mit einem anschließenden Abfall beobachtet (60). Kurz vor und während der Menstruation wurde ein geringer Abfall des Prothrombinspiegels gesehen (104). Oestrogene sollen die Gerinnungszeit verkürzen, Progesteron sie dagegen verlängern (105).

b) Eiweiß

DÖRING u. Mitarb. (106) fanden bei der Bestimmung des Gesamteiweißes im Serum ein Absinken kurz vor der Menstruation, einen kurzfristigen Anstieg am 1. oder 2. Menstruationstag, am 4. Tag eine erneute Erniedrigung und anschließend ein Ansteigen zu den Normalwerten. Ein zweites konstantes Absinken bei allen Versuchspersonen beobachteten sie im Intermenstruum zur Zeit der Ovulation. Sie halten es für möglich, daß diese beobachtete Eiweißminderung Ausdruck einer Hydraemie ist. Im Gegensatz hierzu konnten IRMSCHER (107) und STÜRMER (108, 109) keine sicheren periodischen Schwankungen des Gesamteiweißes im Cyclusverlauf feststellen. Letztere fanden dagegen einen Abfall des Serumalbumingehaltes zur Zeit der Menstruation und im Intermenstruum. Mit dieser "negativen Albuminzacke" sahen sie einen Anstieg der β - und γ -Globuline einhergehen. LEWIS u. Mitarb. (110) beobachteten beim Kaninchen keine Veränderungen der einzelnen Plasmafraktionen nach Oestrogen-gabe. Nach Oestrogengaben sah BARR (111) eine signifikante Steigerung der α -Globulinfraktion. Auch ELSNER u. Mitarb. (112) vermuten, daß die Oestrogene einen direkten Einfluß auf die Bildung des enzymatisch wirksamen α_2 -Globulins des menschlichen Blutserums haben und somit gleichzeitig eine Steigerung der Fermentaktivität bewirken.

c) Fette

Über die Beeinflussung des Fettstoffwechsels liegen einander widersprechende Untersuchungsergebnisse vor. HERMSTEIN (113) fand für Gesamtcholesterin, Gesamtfettsäuren und Phosphatide im Blut die menstruellen Werte gegenüber den Intervallwerten um etwa 20% erhöht. DARBY (114) stellte nach Follikelhormongaben eine Steigerung des Cholesterin-, Phosphorlipoid- und Phosphatidgehaltes des Blutes fest. Nach längerer Oestradiolbehandlung mit physiologischen Dosen fand sich bei älteren Männern und Frauen keine Änderung des Serumcholesterins, der Phosphorlipoide, der Gesamtlipoide und der Lipoproteinfunktionen des Serums (115).

d) Kohlenhydrate und Ketonkörper

Die Ergebnisse über das Verhalten des Blutzuckers sind uneinheitlich. HOUS-SAY (116) beschreibt eine antidiabetogene Wirkung der Oestrogene im Tier-versuch. Im französischen Schrifttum kommt CARDEZA (117) zu einem glei-chen Ergebnis. Kleine Oestrogendosen steigerten am Kaninchen den Blutzucker, während große eher eine Hypoglykämie verursachten (118). BURGER und LEON-HARDT (119) fanden eine Aktivierung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Follikelhormon. Im Intermenstruum soll der Blutzucker absinken. Über eine diabetische Patientin, bei der die Harnzuckerausscheidungskurve eindrucksvoll während der Menstruation cyclisch erhöht war, berichtet WILBRAND (80). ARTNER (94) beschreibt in typisches biphasisches Verhalten des Blutzuckers mit niedrigen Werten in der Follikelphase, plötzlichem Anstieg beim Tem-peratursprung, relativ hohen Werten in der Corpus-luteum-Phase und plötz-lichem Abfall zur Zeit der Menstruation.

e) Elektrolyte

MALDONADO-ALLENDE u. Mitarb. (120) fanden anhand von charakteristi-schen Veränderungen im EKG eine deutliche Herabsetzung des K-Serumspie-gels zur Zeit der Cyclusmitte. Andere Untersucher (121) konnten zeigen, daß die Serumchloride bis zum 24. Cyclustag steigen, dann abfallen, wäh-rend Na, K und Ca zur Zeit der Ovulation den höchsten und während der Menstruation den niedrigsten Blutspiegel aufweisen. Oestrogene wirken Na-, kochsalz- und wasserretinierend (56, 122, 123). Nach längerer Zufuhr von Sexualhormonen kommt es zur Abnahme des Muskel-K, wobei Progesteron am stärksten und Oestradiol am schwächsten wirkt. Progesteron soll die Stick-stoff- und Na-Ausscheidung fördern (125).

DÖHING (126) zeigt für die Alkalireserve des Blutes im Cyclus einen signifi-kanten biphasischen Verlauf mit praemenstruellem Minimum und einem Ma-ximum etwa in der Mitte der Follikelphase.

Keine Abhängigkeit des Blut-Ca vom Menstruationscyclus beobachtete STRUK-KI (127). Sehr hohe Oestrogengaben sollen zu einer Hypercalcämie führen können (128). NIDA u. Mitarb. (129) untersuchten den Mg- und Ca-Spiegel des Blutes und fanden für das Mg ein langsames Ansteigen bis zu einem Maxi-mum 24 Stunden vor der Menstruation und einen plötzlichen Sturz, während das Ca während des ganzen Cyclus an der unteren Normgrenze liegt, um un-mittelbar ante menstruationem anzusteigen.

f) Fermente

Vielfache Experimente und Beobachtungen legen den Schluß nahe, daß die Sexualhormone direkt oder indirekt die Aktivität verschiedener Fermente und Fermentsysteme beeinflussen. Dabei gibt es streng lokalisierte Angriffspunkte in bestimmten Teilen eines Gewebes. So bewirkt zum Beispiel Progesteron für kurze Zeit eine starke Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase in den Drüsenepithelien des proliferierten Endometriums (56). ELSNER (112) beobachtete, daß im Cyclus ein polyphenoloxydierendes Ferment im menschlichen Serum, die Para-Polyphenoloxydase, wie auch die Wirkungsgruppe dieses Fermentes, Cu, keine charakteristischen Veränderungen zeigt. Oestrogenzufuhr dagegen bewirkt eine deutliche Steigerung der Fermentaktivität und des Serum-Cu-Spiegels. KOCHAKIAN (130) fand eine Steigerung der Aktivität der Nierenarginase, und McDONALD (131) der β -Glucoronidase des Uterus und des Serums durch Oestrogene. Sie nehmen an, daß der Angriffspunkt der Oestrogene in einer erhöhten Bildung des Fermenteiweißes zu suchen ist.

Die Cholinesterase zeigt nach CARMONA-REY (132) rhythmische cyclusgebundene Schwankungen. Die höchsten Werte wurden in der 3. und am Beginn der 4. Cycluswoche gefunden, während die niedrigsten Werte in den Tagen der Menstruation lagen. Im Tierexperiment an Mäusen konnte gezeigt werden, daß die Acetylcholinspaltung cyclusabhängig ist und ein Maximum im Pro-Oestrus, Oestrus und ein Minimum im Met- und Di-Oestrus zeigt (133). Die Untersucher nehmen an, daß die Oestrogene in vivo nicht die Aktivität, sondern die Bildung der Serumcholinesterase fördern. Progesteron setzt dagegen in vivo die Cholinesteraseaktivität im Blutserum herab, möglicherweise durch eine direkte Fermentbeeinflussung (134).

An welchen Fermenten des Atmungssystems die Steroidhormone angreifen, ist nicht klar. Die Cytochromoxydase und das Cytochrom-C sollen nicht angegriffen werden (135), eher ein unbekannter Faktor im Succinoxidasystem. DIRSCHERL (136) konnte an Leberschnitten erwachsener männlicher Mäuse zeigen, daß Oestrogene mit steigender Konzentration eine zunehmende Atmungssteigerung, Androgene dagegen nach Erreichen eines Maximums schließlich eine Hemmung bewirken. Die anaerobe Glykolyse wird von beiden bereits bei einer Konzentration aktiviert, bei der die Atmung noch unbeeinflusst bleibt.

2) Herzfunktion und Gefäße

Bei der Frau unterliegen Herz- und Gefäßsystem - und hiervon abhängig der Blutkreislauf - Änderungen im Verlauf des Cyclus.

a) Pulsfrequenz und Herzminutenvolumen

Eine signifikante Änderung der Pulsfrequenz im Verlaufe des Cyclus stellte DÖRING (137) fest. Er beschreibt ein praemenstruelles Maximum der Frequenz und ein menstruelles Absinken bis zu einem am Ende der Menstruation gelegenen Minimum. Da die menstruelle Verminderung der Pulsfrequenz mit anderen Zeichen eines Überwiegens des Parasympathicus einhergeht, hält er es für möglich, daß die Schwankungen der Pulsfrequenz durch Tonusveränderungen im vegetativen Nervensystem verursacht werden. McKINNON und BREHM (138, 139) fanden eine Beschleunigung der Pulsfrequenz während der Luteum-Phase kurz vor der Menstruation.

Das Herzminutenvolumen ist in der Follikelphase niedrig, in der Luteal-Phase hoch. Die niedrigsten Werte wurden zu Beginn der Follikelphase gefunden; am Ende der Luteal-Phase sinkt das Minutenvolumen wieder ab (139).

b) Blutdruck

WILBRAND (80) hat den Blutdruck bei Patientinnen im Verlauf von 41 Cyclen bestimmt und dabei bei 1/3 der Patientinnen eine deutliche cyclische Beeinflussung festgestellt. Es kam zu einem Blutdruckanstieg von 17 mm Hg sowohl systolisch als auch diastolisch im Mittel zur Zeit des Hormonabfalles. Bisweilen beobachtete er auch eine weniger ausgeprägte Steigerung des Blutdruckes zur Zeit der Ovulation. Auf welchem Wege das Vasomotorenzentrum eine Blutdrucksteigerung auslöst, ist noch Gegenstand der Forschung. Nervöse Impulse sollen eine Rolle spielen.

c) Kapillarfunktion, Gefäßdurchlässigkeit

EDWARDS und Mitarb. (140) konnten mit dem Spektrophotometer eine kontinuierliche Erweiterung der Hautgefäße mit einem Maximum kurz vor der Menstruation feststellen. Mikroskopische Untersuchungen zeigten deutliche praemenstruelle und menstruelle Strömungsverlangsamung des Blutes in den Kapillaren (141).

BUCHHOLZ (142) konnte bei laufender Kontrolle der Kapillarresistenz und der Basaltemperatur ein biphasisches Verhalten mit einer Verminderung der Kapillarresistenz in der vom Corpus luteum gesteuerten Phase feststellen. Als Ausdruck der Resistenzminderung in den Kapillaren wurden petechiale Hautblutungen bei manchen Frauen 4 - 6 Tage vor der Menstruation an den unteren Extremitäten beobachtet (92). Auch GAZZOLA (143) beschreibt eine verstärkte kapilläre Blutungsneigung bei abdominalen und vaginalen Operationen im Praemenstruum und in den ersten Tagen der Menstruation infolge cyclusbedingter Einwirkungen auf den Kapillarkreislauf.

Ebenso läßt sich ein Einfluß des Menstruationscyclus auf die Funktion der Kapillaren an Veränderungen der Kapillarpermeabilität, die im Praemenstruum gesteigert ist, nachweisen (144, 146). Im Tierexperiment kam es nach Gaben von Follikelhormon zu einer raschen Permeabilitätssteigerung der Gefäße; durch zusätzliche Progesterongaben konnten die Austauschvorgänge noch gesteigert werden, während Progesteron allein verabreicht, wirkungslos blieb.

3) Respirationssystem

Atemfrequenz, Vitalkapazität und CO₂-Spannung

Im Verlaufe des Genitalcyclus fanden sich signifikante Änderungen der Vitalkapazität mit erniedrigten Werten zur Zeit des Praemenstruums (126). Die Lungenventilation zeigte praemenstruell eine Steigerung der Atemtiefe, die mit Eintritt der Menstruation wieder zurückging (146). Der Verlauf der CO₂-Spannung war biphasisch mit einem praemenstruellen Minimum und einem postmenstruellen Maximum, wobei den regelmäßigen Minima der alveolären CO₂-Spannung Maxima der Temperaturkurve und den postmenstruellen CO₂-Maxima Temperatur-Minima entsprechen. Der Abfall der CO₂-Spannung vom postmenstruellen Maximum erfolgt im Mittel 2-3 Tage vor dem Temperatursprung (147). Oestradiol bewirkt eine Steigerung der Atmung (148). Die Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf CO₂ ändert sich im menstruellen Cyclus, sie ist praemenstruell am größten, in der späten Proliferationsphase am geringsten. Die Erregbarkeit des Atemzentrums ist praemenstruell etwas gesteigert (149).

4) Verdauungstrakt

a) Magen

Viele Frauen leiden vor und während der Menstruation an Übelkeit und Erbrechen. SCHULZ (92) macht eine veränderte Tonuslage im vegetativen Nervensystem für die veränderte Magenmotilität und Magensaftsekretion verantwortlich. McDONALD (150) stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß die Magenentleerung eine plötzliche Beschleunigung am 14. oder 15. Tag erfährt, während der restlichen Zeit des Cyclus fand er eine Verzögerung der Entleerung. Die Wasserstoffionenkonzentration zeigt einen Anstieg in der Konzentration und Menge in den Tagen 1 - 14 und einen Abfall in den Tagen 15 bis 28. Ein gleiches Verhalten wurde für den Magensaft gefunden. Für Menge und Konzentration der Chlorionen und Pepsin konnten keine cyclischen Veränderungen gefunden werden.

b) Darm

HALTER u. Mitarb. (151) fanden eine menstruell erhöhte Darmperistaltik.

5) Innersekretorische Drüsen

a) Schilddrüse

In älteren Schrifttum wird eine wechselnde Schilddrüsengröße zur Zeit der Pubertät, Menstruation und Schwangerschaft beschrieben (152). Follikelhormon wirkt in hohen Dosen hemmend auf die Schilddrüsenfunktion, wahrscheinlich über eine Hemmung der thyreotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens (153). Bei Ratten kann Schilddrüsenhormon die Empfindlichkeit des Ovars für Gonadotropine durch Anregung des Zellstoffwechsels steigern (154). Über eine Sensibilisierung des Ovars und Genitaltraktes für Hypophysenhormone durch Schilddrüsenhormon berichtet auch SALTER (155). BACAI (156) beobachtete mit Hilfe von radioaktivem Jod die Urinausscheidung von J^{131} , den Grundumsatz und die Basaltemperatur. Die Jodspeicherung war menstruell größer als in der Proliferationsphase und gleich oder etwas geringer in der Sekretionsphase. Die Schilddrüsenfunktion ist während der Menstruation ziemlich hoch, fällt in der Proliferationsphase leicht ab und nimmt in der Sekre-

tionsphase wieder zu. Der Verfasser hält die Funktionsminderung der Schilddrüse in der Phase der stärksten Oestrogenwirkung für eine Folge eines Brems-effektes dieser Hormone auf den Hypophysenvorderlappen.

b) Nebenschilddrüsen

Der Einfluß der Nebenschilddrüsen auf das Ovar ist ungewiß. Es wird aber angenommen, daß die Keimdrüsen durch Vermittlung der Parathyreoidea den Ca-Stoffwechsel beeinflussen können. Es sollen dabei aber große Artunterschiede bestehen. Beim Menschen scheint es unter Oestrogenwirkung zu einer Senkung des Blut-Ca-Spiegels zu kommen (56). Follikelhormon kann eine durch AT 10 hervorgerufene Hypercalcämie in wenigen Tagen senken (157).

c) Pankreas

Follikelhormon hemmt das Auftreten eines Diabetes bei pankreatektomierten Meerschweinchen und Affen (158). Direkte Beziehungen zwischen Pankreas und Ovar sind schwer ersichtlich. Aktive Inselzelladenome können zur Zeit der Menstruation besonders schwere Symptome entwickeln (159, 160). HOUSAY (116) und CARDEZ (117) konnten eine antidiabetogene Wirkung der Oestrogene im Tierversuch nachweisen. In größeren Mengen bewirken sie eine Steigerung der Insulinbildung. Es wurde eine Hypertrophie und Hyperplasie der Pankreasinseln beobachtet.

d) Nebennieren

Es ist wenig Sicheres darüber bekannt, ob die Nebennierenrinde bei der geschlechtsreifen Frau Veränderungen in ihrer Aktivität aufweist, die zeitlich in einem bestimmten Verhältnis zu den cyclischen Veränderungen in den weiblichen Keimdrüsen stehen. Bei verschiedenen Tierarten wurden in der Nebennierenrinde morphologische Veränderungen nachgewiesen, die bestimmten Stadien des Brunstcyclus entsprachen. Meist kommt es im Verlaufe des Oestrus zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde. Beim Menschen beschreibt BOTELLA-LLUSIA (161) eine sudanophobe Zone, die in enger Beziehung zum Sexualleben steht. Diese Zone reagiert auf das gonadotrope, nicht aber auf das corticotrope Hormon und verhält sich wie gonadales Gewebe. Man spricht daher von einer "dritten Gonade".

Aussagen über die physiologische Leistung der Nebennierenrinde im Cyclus sind durch den Nachweis der Ausscheidungsprodukte der Corticosteroide, die allerdings nur einen Bruchteil der gebildeten Corticoide darstellen, im Urin möglich. MANNHERZ (162) konnte bei 11 Frauen keine gesetzmäßigen Änderungen der Corticoidausscheidung im Intermenstruum, aber einen statistisch gesicherten Ausscheidungsgipfel während der Menstruation nachweisen. Er hält die Schwankungen der Corticoidausscheidung während Cyclus, Geburt und Wochenbett für Stress-Folgen. Auch STAUDINGER (163) sah die Höchstwerte der Corticoidausscheidung im Laufe des Cyclus während der Menstruation. Einen praemenstruellen Anstieg der Corticoidausscheidung dagegen beobachteten andere Untersucher (164, 89). ZANDER (90) konnte bei 8 Frauen in 11 Cyclen einen statistisch gesicherten praemenstruellen Anstieg und postmenstruellen Abfall der Corticoidausscheidung nachweisen, wobei im wesentlichen die 11-Oxycorticoide dieses Verhalten bedingten. Die Progesteronsekretion des Corpus luteum scheint keine Bedeutung für die praemenstruell erhöhte Ausscheidung zu haben. WÜRTELE (165) stellte fest, daß die 17-Ketosteroidausscheidung innerhalb des Cyclus eine fallende Tendenz der Ausscheidung vor der Menstruation zeigt.

Die gonadotrope Hypophysenvorderlappenfunktion wird durch Oestrogene gehemmt, die corticotrope dagegen angeregt (8); dies ist an einer deutlichen progressiven Transformation der Nebennierenrinde erkennbar. Oestrogene stimulieren demnach den Hypophysenvorderlappen zur Ausscheidung von ACTH; die Nebennierenrinden reagieren nach Oestrogenzufuhr wie nach ACTH-Zufuhr. Dieses Verhalten ist abhängig von der Dosis und Wirkungsdauer der Oestrogengaben. So können nach Oestrogenzufuhr sowohl die "Alarmreaktion", das "Resistenzstadium" und das "Erschöpfungsstadium" (nach SELYE) durch eine ACTH-Stimulierung erzeugt werden. Umgekehrt stimulieren die Corticosteroide die Gonadotropinausschüttung des Hypophysenvorderlappens (ausführliche Literatur bei ELERT). Nach Oestradiolbenzoatzufuhr wird eine Vermehrung des ACTH-Gehaltes des Plasmas innerhalb von 24 Stunden auf das 10-fache, nach weiteren 24 Stunden auf das 20-fache beobachtet (166).

Die Wirkungen der Sexualhormone auf den Stoffwechsel gleichen teilweise den durch Corticosteroide hervorgerufenen, wie z.B. die Na- und Cl-retinierende, die K-ausscheidende und die fördernde Wirkung auf die Gluconeogenese aus glucoplastischen Aminosäuren (167, 8); sie beruhen auf einer ACTH-Stimulierung des Hypophysenvorderlappens.

6) Wärmeregulation

Die Aufwachtemperatur der genitalgesunden geschlechtsreifen Frau zeigt einen biphasischen Verlauf im Cyclus, mit niedrigen Werten in der Follikelphase und erhöhten Werten in der lutealen Phase nach der Ovulation bis zur Menstruation. Da in der Zeit der erhöhten Basaltemperatur reichlich Corpus-luteum-Hormon vorhanden ist, scheint die Basaltemperaturerhöhung in der zweiten Cyclusphase mit dem hormonalen Einfluß des Progesterons in Zusammenhang zu stehen.

TIETZE (168) glaubt, daß Progesteron die peripheren kleinen Gefäße und Kapillaren erweitert und dadurch eine Temperaturerhöhung auslöst. Er hält aber auch eine direkte oder indirekt Erregung des in der Nähe des Sexualzentrums gelegenen Wärmezentrums durch das Luteinisierungshormon des Hypophysenvorderlappens für möglich. Die Temperaturerhöhung nach der Ovulation ist nach WATZKA (102) auf eine Aktivierung der Schilddrüse zurückzuführen.

ELERT (169) nimmt an, daß der thermogenetische Effekt des Progesterons über das Zwischenhirn verläuft, wobei die Oestrogene bei Erreichen eines bestimmten Progesteron-Oestrogen-Verhältnisses anscheinend die Ansprechbarkeit des Zwischenhirns für Progesteron herabsetzen, zumal ISRAEL und SCHNELLER (170) durch entsprechende Progesterondosen in der praeovulatorischen Phase eine Temperaturerhöhung erreichten. In der postovulatorischen Phase wurde durch Oestrogene bei bestimmten Dosierungen die Temperaturerhöhung unterdrückt.

DÖRING u. Mitarb. (171) konnten dagegen bei gleichzeitiger Verabreichung von Follikel- und Corpus-luteum-Hormon eine stärkere Temperatursteigerung beobachten als nach Progesterongabe allein. Sie sprechen sich gegen die Annahme einer Hemmung des thermogenetischen Effektes durch das Follikelhormon aus.

7) Wasserhaushalt

Bei vielen Frauen kann eine praemenstruelle und menstruelle Gewichtszunahme beobachtet werden (172). So beschreibt WILBRAND (122) eine Körpergewichtszunahme von 0,5 - 1,0 kg bei einzelnen Frauen; RÖTTGER (173) sah bei einer 65 kg schweren Frau eine gesteigerte Wasserretention von 800 ccm.

Für diese Änderung des Körpergewichtes durch eine verstärkte Hydratation des Gewebes im Praemenstruum werden unter anderem die cyclischen Konzentra-

tionsänderungen der Sexualhormone im Blut (172), die kapillarpermeabilitätssteigernden Effekte der Ovarialhormone (144), insbesondere des Follikelhormons und eine Verschiebung der Kolloidstabilität der Plasmaeweißkörper verantwortlich gemacht (109).

RÖTTGER (174) hat durch Messungen des intravasalen Plasma- und des extrazellulären interstitiellen Gewebswassers mit Hilfe einer Farbstoffmethode in 100 Untersuchungen zeigen können, daß sich die zirkulierende Plasmamenge innerhalb des Cyclus nicht verändert, das interstitielle Gewebswasser dagegen unmittelbar vor Beginn der Menstruation signifikant vermehrt ist. Postmenstruell ist der Wassergehalt des Interstitiums herabgesetzt. Experimentell bewirkten Oestrogene eine Wasserretention im interstitiellen Gewebe, Progesteron dagegen ruft weder eine Retention noch Diurese hervor, es beeinflusst die durch Oestrogene ausgelöste Wasserretention nicht.

Gegen die Vorstellung, die Gewichtszunahme sei direkt durch Follikelhormon verursacht, wendet sich DÖRING (172) mit der Feststellung, daß das Maximum des Körpergewichtes dann vorhanden ist, wenn der Sexualhormonspiegel im Blut sein Minimum erreicht hat.

Ob bei dieser beschriebenen Wasserretention auch die Nierenfunktion eine Rolle spielt, ist bis jetzt ungeklärt. RICHARDSON u. Mitarb. (175) fanden keine histologischen Nierenveränderungen nach Oestradiolgaben, dagegen aber funktionelle Exkretionsveränderungen mit einem vermehrten K-Verlust.

8) Das vegetative Nervensystem

Die vegetativen Regulationen der Organe unterliegen einer zentralen Steuerung durch das Zwischenhirn. Hier lösen abnorme Änderungen in der Funktionslage eines Teiles des vegetativen Nervensystems kompensierende Reaktionen des anderen Anteiles aus. Den Ablauf dieser vegetativen Reaktionen, bei der eine sympathische Phase von einer parasympathischen abgelöst wird, bezeichnet HOFF (6) als "vegetative Gesamtumschaltung". Je nach der sympathicomimetischen oder parasympathicomimetischen Wirksamkeit ihrer Hormone greifen die innersekretorischen Drüsen in dieses System ein. Im Cyclus der geschlechtsreifen Frau beobachtet man eine biphasische Rhythmik mit einer parasympathisch-determinierten Follikelphase und einer sympathischen Reaktionslage in der Corpus-luteum-Phase.

ARTNER (94) untersuchte bei 54 geschlechtsreifen Frauen Gesamtleukozyten-

zahl, Differentialblutbild, Blutzucker und Basaltemperatur. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sprachen für eine statistisch gesicherte parasymphatische Reaktionslage in der Follikelphase und eine sympathische Reaktionslage in der Lutealphase. Zweimal im Verlaufe des Cyclus wurde eine vegetative Umschaltung beobachtet, und zwar zur Zeit der Ovulation und des Menstruationsbeginns.

WAGNER (176) konnte in Versuchen an der Kaninchenmilz und am Meerschweinchen durch Oestrogene eine parasymphatische Impulsgebung und durch Progesteron eine sympathische Impulsgebung beobachten. Nach Ansicht des Untersuchenden dürften die beiden Hormone die entsprechende vegetative Tonuslage innerhalb der beiden Cyclusphasen der Frau und damit die neuro-vegetative und humorale Stabilität des Organismus mitbestimmen. Einander widersprechende Untersuchungsergebnisse, die im Praemenstruum sowohl für das Vorwiegen der sympathischen als auch der parasymphatischen Reaktionslage sprechen, lassen eine Erhöhung des Tonus des gesamten vegetativen Nervensystems vermuten (177). Dabei kann es offensichtlich in den verschiedenen Funktionssystemen zu einem Überwiegen der einen oder anderen Seite kommen.

9) Psychische Veränderungen

Die wechselseitige Beeinflussung von Psyche und Genitalfunktion ist in vielen Arbeiten beschrieben worden. Der Einfluß der Psyche kann im Falle starker Belastungen zu einem völligen Sistieren der Ovarialfunktion führen, wie die Lager- und Fluchtamenorrhoe gezeigt haben (178, 179, 180). Die Häufung schwerer krimineller Delikte und schwerer Depressionen u. a. mit Suizid (15, 181) lassen aber auf der anderen Seite auch eine Beeinflussung der Psyche durch die Ovarialtätigkeit vermuten. So konnte COOKE (182) bei kriminellen Frauen feststellen, daß 84% während oder unmittelbar vor der Menstruation straffällig wurden. MORTON (183) sah, daß 62% der Delikte bei Gefängnisinsassinnen in der praemenstruellen Woche, 17% während der Menstruation, 2% nach Ende der Menses und 19% im mittleren Cyclus begangen wurden.

Nach BEULER (184) hängen die endokrinen Wirkungen auf die Psyche in hohem Maße davon ab, in welchem Entwicklungsstadium sie auftreten. Sexualhormone wirken sich völlig anders, zum Teil sogar gegensätzlich, auf die Psyche aus, wenn sie den Körper im frühkindlichen, jugendlichen, reifen oder hohen Alter beeinflussen.

DÖRING (185) beobachtete in 454 Cyclen eine auffällige signifikante Vermeh-

rung der "depressiven Stimmungslage", der "Reizbarkeit" und "Antriebshaftigkeit" in den Tagen vor Menstruationsbeginn. Auch zur Zeit der Ovulation sind diese Erscheinungen, wenn auch nicht signifikant, zu beobachten. Als Ursache für diese psychischen Veränderungen im Cyclus werden in erster Linie die periodischen Schwankungen der Konzentration der Sexualhormone im Blut verantwortlich gemacht, da 1) entsprechende cyclische Veränderungen vor der Menarche und im Klimakterium nicht bekannt sind; 2) sie beim Mann nicht auftreten; 3) weil sie durch Hormonzufuhr günstig zu beeinflussen sind und 4) weil eine Besserung durch Ausschaltung der Ovarialfunktion möglich ist.

MALL (186) teilte mit, daß die überwiegende Mehrzahl seiner zur Aufnahme kommenden Psychosen sich in der praemenstruellen Phase befand. Es handelte sich in erster Linie um Schizophrenien, aber auch um endogene Psychosen. Während der praemenstruellen Verwirrtheits- und Erregungszustände beobachtete man vorwiegend einen explosiven Bewegungs- und Entladungsdrang, postmenstruell eher Bewegungsarmut, Kopfschmerzen und Impulsverarmung.

E) AUSWERTUNGEN DER UNTERLAGEN DER IN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ IM JAHRZEHNT 1950 BIS 1959 IM GESCHLECHTSFÄHIGEN ALTER VERSTORBENEN PATIENTINNEN

In dem Jahrzehnt 1950 bis 1959 sind in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz 1152 Frauen gestorben. Nach Durchsicht der Krankenjournalen aller Patientinnen bis zum 55. Lebensjahr - in unseren Breiten hört die generative Ovarialfunktion zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr auf (77) - konnte festgestellt werden, daß sich 226 (19,6%) Patientinnen im geschlechtsfähigen Alter, die übrigen 926 (80,4%) in der Menopause befanden. Die Aufzeichnungen dieser 226 Frauen wurden ausgewertet. Es wurde untersucht, ob eine zeitliche Korrelation zwischen den einzelnen Phasen des Genitalcyclus - Follikel-, Corpus luteum- und Menstruationsphase - und der Mortalität bei Erkrankungen auf dem Gebiet der Inneren Medizin besteht.

Um das vorliegende Material für diese Fragestellung verwertbar zu machen, mußte es einer Auslese unterzogen werden. Es wurden nur Krankengeschich-

ten von anamnestisch genitalgesunden Frauen verwendet, bei denen entweder eine genaue Regelanamnese angegeben war oder bei denen während der klinischen Beobachtungszeit regelmäßige Menstruationen stattgefunden hatten.

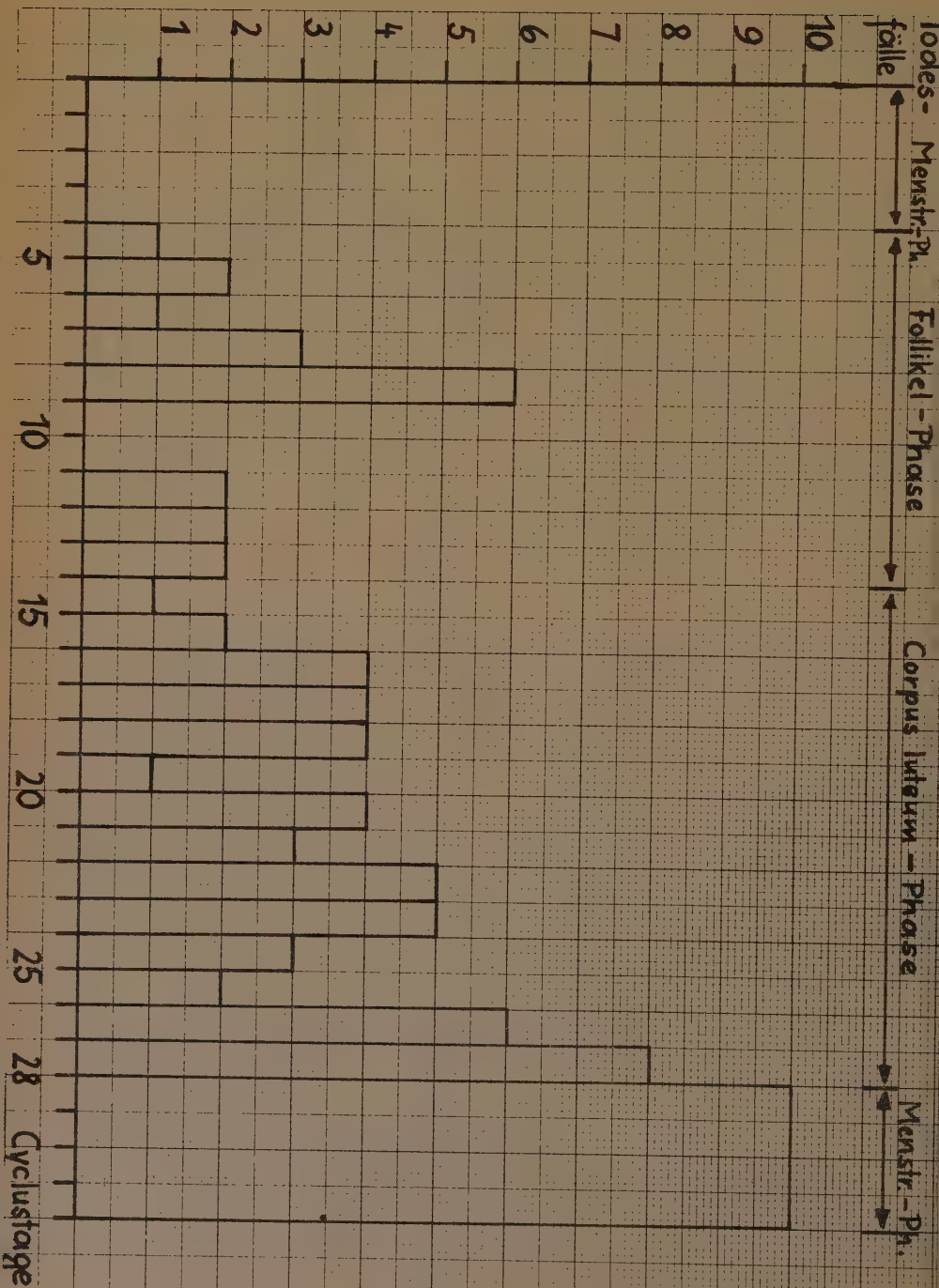
Bei den 226 im geschlechtsfähigen Alter verstorbenen Frauen bestand bei 32 (= 14,2%) eine wahrscheinlich funktionelle Amenorrhoe (178) im Rahmen der chronischen Allgemeinerkrankungen; bei 62 (= 27,4%) Frauen waren entweder unregelmäßige Menstruationen aufgetreten oder die Regelanamnese fehlte in den Aufzeichnungen; 21 (= 9,3%) Patientinnen waren gravide, hatten einen Abort durchgemacht oder befanden sich in den ersten 6 Wochen nach einem Partus. Nach dieser Auslese verblieben 111 (= 49,1%) Frauen, bei denen der Zeitpunkt des Todes im Cyclus anhand der Unterlagen ermittelt werden konnte.

Todesfälle	1152
Menopause	926
Amenorrhoe	32
Keine Anamnese oder	
Unregelmäßigkeiten	62
Menstruationsanamnese	111
Abort, Gravidität, Wochenbett	21

Von den drei Phasen des Cyclus konnte nur die Menstruationsphase den Aufzeichnungen exakt entnommen werden. Eine genaue Bestimmung der Ovulation zur Trennung der Follikel- und Corpus-luteum-Phase mit Hilfe des Temperatursprungs war nicht möglich, weil allgemein keine Basaltemperaturmessungen durchgeführt wurden und bei einer großen Zahl der Fälle subfebrile bis febrile Temperaturen bestanden. Da der Tag des Temperatursprungs aber erfahrungsgemäß (61) durchschnittlich 12-13 Tage vor Menstruationsbeginn liegt, kann bei der entsprechend größeren Zahl der Fälle mit bis dahin regelrechtem Cyclusverlauf mit großer Wahrscheinlichkeit der Ovulationstermin zwischen dem 15. und 16. Tag des Cyclus angenommen werden. Die Follikelphase dauert vom 1. Tage ihres Nachweises, dem 4. -5. Tage nach Menstruationsbeginn etwa, ungefähr 10 Tage, die Corpus-luteum-Phase 12-14 Tage (60).

Die Todesfälle in den ersten 10 Tagen des Cyclus nach der Menstruation werden daher der Follikelphase, in den folgenden 12-14 Tagen der Corpus-luteum-Phase zugerechnet.

Den Unterlagen konnte entnommen werden, daß 20 (= 18,0%) Frauen während der Follikelphase, 51 (= 46,0%) im Verlaufe der Corpus-luteum-Phase und 40 (= 36,0%) während der Menstruationsphase gestorben sind. In einem Diagramm aufgetragen ergibt sich folgendes Bild:



Im nebenstehenden Diagramm muß die fehlende Unterteilung der Menstruationsphase in Kauf genommen werden, weil nur in wenigen Fällen der Todestag einem bestimmten Menstruationstag zuzuordnen war. Für jeden Tag der Menstruationsphase wurde daher der Mittelwert von den Todesfällen der vier Menstruationstage eingesetzt. Individuelle Schwankungen in der Länge der einzelnen Cyclusphasen, die gewöhnlich selbst bei ein und derselben gesunden Frau auftreten, müssen unberücksichtigt bleiben. Aber selbst wenn man größere Schwankungen der Ovulation zwischen dem 14. und 17. Tag annimmt und die 9 Todesfälle, deren Zuordnung zur Follikel- oder Corpus-luteum-Phase unsicher ist, ausschließt, ändert sich das prozentuale Verhältnis der Todesfälle mit 17% in der Follikelphase, 44% in der Corpus-luteum-Phase und 39% in der Menstruationsphase nur unwesentlich.

Die Darstellung zeigt, daß bei inneren Erkrankungen zwischen der Mortalität genitalgesunder Frauen und den einzelnen Cyclusphasen ein Zusammenhang besteht. Die Mehrzahl der Frauen verstarb während der Corpus-luteum- und der Menstruationsphase des Genitalcyclus, nur bei 20 Frauen trat der Tod in der Follikelphase ein. (Ob sich dieses Verhältnis wesentlich geändert hätte, wenn man die 62 Todesfälle, bei denen eine Regelanamnese fehlte oder bei denen unregelmäßige Menstruationen stattgefunden hatten, mit Hilfe einer Endometrialhistologie einer Cyclusphase zugeordnet hätte, muß dahingestellt bleiben.)

In der folgenden Tabelle sind die klinischen und, soweit Sektionen durchgeführt wurden, die pathologisch-anatomischen Todesursachen, der dem Todestag entsprechende Cyclustag und das Alter der Patientin angeführt.

Tag des Cyclus	Todesursache	Alter (Jahre)
6.	Mitralvitium	31
	Subarachnoidalblutung, intracerebrale	
	Massenblutung	36
	Urämie	40
7.	Coma diabeticum	35
8.	Rekurrierende Endo-Myocarditis	31
	Endocarditis lenta	16
	Lungen-Ca.	43
9.	Embolie bei kombiniertem Mitralvitium	42
	Chronische Nephritis	31
	Endocarditis lenta	19
	Gallengangs-Ca.	46
	Kombiniertes Aortenvitium	31
	Mitralstenose	50
12.	Lungen-Tbc.	26
	Urämie	45
13.	Spindelzellsarkom	45
	Poliomyelitis	14
14.	Cavernöse Lungen-Tbc.	33
	Rekurrierende Endocarditis	23
15.	Paramyeloblastenleukämie	26
16.	Akute Pankreatitis	47
	Coma hepaticum	36
17.	Pankreaskopf-Ca.	46
	Poliomyelitis	17
	Maligne Nephrosklerose, Urämie	42
	Urämie bei chronischer Nephrose	34
18.	Apoplexie, Bronchopneumonie	46
	Mamma-Ca.	41
	Spindelzellsarkom, Lungen-Tbc.	35
	Mitralinsuffizienz Pneumonie	43

Tag des Cyclus	Todesursache	Alter (Jahre)
19.	Poliomyelitis	20
	Subakuter Erythematodes, septisches Krankheitsbild	39
	Chronische myeloische Leukämie	42
	Bronchopneumonie bei pulmonaler Insuffizienz	33
20.	Coma hepaticum	46
21.	Ovarial-Ca. mit Metastasen	44
	Mamma-Ca.	44
	Cholesteatom mit Ventrikel einbruch	26
	Magen-Ca. mit Metastasen	43
22.	Urämie bei vasculärer Schrumpfniere	15
	Miliar-Tbc.	23
	Poliomyelitis	18
23.	Chronische Nephritis, Urämie, Pancarditis	27
	Primäres Gallenblasen-Ca. mit Lebermetastasen	48
	Typhus abdominalis, Bronchopneumonie	37
	Retothelsarkom	44
	Dekompensiertes kombiniertes Mitralvitium	42
24.	3 Urämie, chronische Nephritis	45, 41, 33
	Großcavernöse Lungen-Tbc.	38
	Mesaortitis luica	45
25.	Akute idiopathische Porphyrie	34
	Kombiniertes Aorten-Mitralvitium	45
	Poliomyelitis	24
26.	Pancarditis, akuter Herztod	24
	Subakute Paramyeloblastenleukämie	43
27.	Metastasierendes Bronchial-Ca	48
	Akute Pankreasnekrose	45
	Chorionepitheliom	32
	Agranulozytose	25
	chronische myeloische Leukämie	49
	Colitis ulcerosa	39

Tag des Cyclus	Todesursache	Alter (Jahre)
28.	Hepatitis epidemica	18
	Mitralinsuffizienz	39
	Blutung in den 4. Ventrikel	43
	Myocardinfarkt	44
	Dekompensiertes Aortenvitium	32
	Hirnembolie, Endocarditis	46
Menstruation	4 Grippepneumonie	18, 25, 32, 35
	2 Toxische Grippe mit haemorrhagischer Bronchitis	33, 42
	4 Apoplexie	44, 44, 47, 48
	3 Coma diabeticum	22, 45, 50
	3 Coma hepaticum	24, 40, 43
	2 Poliomyelitis	14, 28
	2 Akute Paramyeloblastenleukämie	29, 30
	2 Lungenembolie	29, 46
	2 kombiniertes Mitralvitium	40, 45
	2 Kombiniertes Mitral-Aortenvitium	44, 45
	Meningoencephalitis	44
	Hirntumor, Encephalitis	45
	Encephalomyelitis	18
	Agranulozytose	34
	Sepsis	49
	Schlafmittelintoxikation	37
	Pankreasnekrose	34
	Magenblutung	45
	Urämie bei sekundärer Schrumpfniere	34
	Colitis ulcerosa	45
	Myocarditis	19
	Akutes Herzversagen bei maligner Sklerose	45
	Lungen-Tbc., Portio-Ca.	32
	Phäochromozytom	39

Eine Häufung der Todesfälle bei bestimmten Erkrankungen in den einzelnen Cyclusphasen konnte wegen der geringen Zahl der Fälle nicht nachgewiesen werden. Jedoch läßt die Zahl der an Grippe-Pneumonie oder haemorrhagischer Grippe-Bronchitis während der Menstruationsphase verstorbener Frauen (6 Fälle) den auch bei SCHULZ (92) beschriebenen Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten und dem Genitalcyclus vermuten.

Setzt man bei einer statistischen Auswertung des vorliegenden Materials die klinischen bzw. anamnestischen Beobachtungen mit den Erwartungen im Verlaufe eines 28-tägigen Cyclus in Beziehung, so ergibt sich folgendes Bild:

Zahlentafel I

	Erwartung	Beobachtung
1) Menstruationsphase = 4 Tage	16 (14 %)	40 (36%)
2) Follikelphase = 10 Tage	39 (35 %)	20 (18%)
3) Corpus-luteum-Phase = 14 Tage	<u>56 (51 %)</u>	<u>51 (46%)</u>
	111	111

Hierbei wird offensichtlich, daß die Menstruationsphase durch Materialselektion eine Überhöhung erfährt und daß dadurch das Bild verzerrt ist. 62 Todesfälle, bei denen entweder unregelmäßige Menstruationen aufgetreten waren oder bei denen die Regelanamnese fehlte, mußten unberücksichtigt bleiben, da sie wegen fehlender Endometrialhistologie weder der Follikel- noch der Corpus-luteum-Phase zugeordnet werden konnten. Nur während der Menstruation ließen sich alle Todesfälle einer Phase zuordnen.

Die durch Materialselektion überhöhte Zahl der Menstruationstodesfälle kann auf zwei Arten ausgeglichen werden. Entweder wertet man nur diejenigen Todesfälle aus, die sich einem bestimmten Cyclustag zuordnen lassen, oder man berücksichtigt zu diesen Fällen zusätzlich sämtliche in ihrer Zuordnung ungeklärten Fälle. Dadurch erreicht man, daß für alle Cyclusphasen von gleichen Voraussetzungen ausgegangen wird.

Für die Todesfälle, die einem bestimmten Cyclustag zugeordnet werden konnten, ergibt sich folgende Aufstellung:

Zahlentafel II

	Erwartung	Beobachtung
1) Mestruationsphase = 4 Tage	13 (14 %)	19 (21 %)
2) Follikelphase = 10 Tage	32 (36 %)	20 (22 %)
3) Corpus-luteum-Phase = 14 Tage	<u>45</u> (50 %)	<u>51</u> (57 %)
	90	90

In dieser Aufstellung wurden 21 Menstruationstodesfälle, die keinem Cyclus-tag zugeordnet werden konnten, ausgeschieden. Für alle Todesfälle (d.h. für die 111 bisher beschriebenen und die 62 ungeklärten Todesfälle, die sich weder der Follikel- noch der Corpus-luteum-Phase zuordnen ließen) kommt man zu folgendem Ergebnis:

Zahlentafel III

	Erwartung	Beobachtung
1) Menstruationsphase = 4 Tage	25 (14 %)	40 (23 %)
2) Follikel- + Corpus- luteum-Phase = 24 Tage	<u>148</u> (86 %)	<u>133</u> (77 %)
	173	173

In der vorstehenden Zusammenfassung wurden die 62 ungeklärten Todesfälle der Summe der Todesfälle der Follikel- und Corpus-luteum-Phase zugezählt.

Die statistische Auswertung anhand der graphischen Tafeln von KOLLER (187) liefert folgendes Ergebnis:

	Differenz der Grenzhäufigkeit von der Grundwahrscheinlichkeit (obere bzw. untere Grenze) in %			Erlaubter Schwankungs- bereich	Beobachtete Häufigkeit	
I: 1)	+ 11	%	- 9	%	5% - 25%	36 %
2)	+ 14,5	%	- 13,5	%	21% - 50%	18 %
3)		+ 15	%		36% - 66%	46 %
II: 1)	+ 12,5	%	- 10	%	4% - 26%	21 %
2)	+ 16	%	- 15	%	21% - 52%	22 %
3)		+ 16,5	%		33% - 77%	57 %
III: 1)	+ 8,7	%	- 7,6	%	6% - 23%	23 %
2)	+ 7,6	%	- 8,7	%	77% - 94%	77 %

Eine gesicherte Aussage läßt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten. Man kann lediglich sehen, daß die beobachtete Häufigkeit in der Follikelphase an der unteren Grenze des Schwankungsbereiches liegt, diejenige der Menstruationsphase dagegen an der oberen Grenze.

Dieses Ergebnis berechtigt nur zu der Vermutung, daß ein Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Häufigkeit der Todesfälle und der Follikel- bzw. der Menstruationsphase besteht. Eine genauere Aussage ließe sich nur bei einer größeren Zahl von Beobachtungen machen.

F) DISKUSSION

Die Auswertung der Unterlagen der in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz im Jahrzehnt 1950 - 1959 verstorbenen 111 Frauen läßt eine Korrelation zwischen der Mortalität und den Cyclusphasen vermuten.

In der Medizinischen Universitätsklinik Mainz starben nur 18% der Frauen im Verlauf der Follikelphase, die überwiegende Mehrzahl (46%) in der Corpus-luteum-Phase. Dieses Ergebnis stimmt im wesentlichen mit demjenigen von McKINNON (15) überein, der bei 47 an Selbstmord (23 Fälle) Unfall (9 Fälle) und Allgemeinerkrankungen (15 Fälle) verstorbenen Frauen zu einem ähnlichen Resultat gelangte. Die Häufung der Todesfälle in der mittleren Luteumphase - McKINNON unterteilt die Corpus - luteum - Phase

in eine frühe = 2 Tage, mittlere = 7 Tage und späte Phase = 5 Tage -, die der obige Autor angibt, konnte nicht festgestellt werden. Ein Widerspruch zu den Ergebnissen McKINNONs läßt sich daraus jedoch nicht konstruieren, da die Unterlagen der vorliegenden Arbeit eine genauere Auswertung nicht zuließen. Im Gegensatz zu McKINNON, der keinen Todesfall während der Menstruationsphase in seiner Untersuchungsreihe beschreibt, kamen 36% der eigenen Fälle während der Menstruation ad finem; ein Befund, der der Annahme TIETZEs (10) von einer "menstruellen Krise" entspricht.

Eine ursächliche Deutung dieser offenbar zwischen der Mortalität und den einzelnen Phasen des Genitalcycius bestehenden Zusammenhänge, die nur anamnestisch bzw. klinisch erfaßt werden konnten, ist nicht möglich.

McKINNON glaubt, für die Vielfalt der Veränderungen des gesamten Organismus und für die gesteigerte Sterblichkeit während der Corpus-luteum-Phase eine veränderte Nebennierenrindenaktivität verantwortlich machen zu können. Als Ursache für die hohe Sterblichkeitszahl während der Menstruation könnte man annehmen, daß es zu dem Zeitpunkt des Genitalhormonabfalles kurz vor und während der Menstruation, der ja auch einen Tiefpunkt der körperlichen, nervösen und seelischen Leistungsfähigkeit darstellt (TIETZE), zu einem Versagen der verfügbaren Gegenregulation gekommen ist. Durch eine physiologische "Sekretionsumschaltung" (9) in der Hypophyse vom gonadotropen auf den corticotropen Sektor, d.h. von dem der Arterhaltung dienenden Funktionskreis (8) auf den der Selbsterhaltung dienenden Funktionskreis trat offensichtlich trotz der schweren zum Tode führenden Allgemeinerkrankung keine Amenorrhoe auf.

Zur Zeit der Ovulation, dem zweiten Zeitpunkt einer hormonellen Umschaltung, war keine gesteigerte Sterblichkeit zu beobachten.

G) ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird eine Darstellung der Chemie, des Stoffwechsels und der Ausscheidung der am Genitalcycius beteiligten Hormone und ihrer Wirkungsweise im Genitalcycius und im Organismus der geschlechtsreifen Frau gegeben.

Auf Grund der Auswertung der Krankengeschichten von 111 genitalgesunden Frauen mit bis dahin regelmäßigen Menstruationscyclen, die in dem Jahrzehnt 1950 - 1959 in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz verstorben waren,

konnte festgestellt werden, daß 18% in der Follikelphase, 46,0% in der Corpus-luteum-Phase und 36,0% dieser Frauen in der Menstruationsphase starben. Eine zeitliche Korrelation zwischen den einzelnen Phasen des Cyclus und der Mortalität bei Erkrankungen auf dem Gebiet der Inneren Medizin wird vermutet.

Ob für diese zwischen der Mortalität und den einzelnen Cyclusphasen bestehenden Zusammenhänge eine veränderte Nebennierenrindenaktivität, wie sie McKINNON annimmt, oder ein Versagen der verfügbaren Gegenregulationen während der Menstruation - dem Zeitpunkt des Genitalhormonabfalles - verantwortlich zu machen ist, läßt sich anhand der ausgewerteten Unterlagen nicht sagen.

H) LITERATURÜBERSICHT

- 1) JAKOBI, M.: The question of rest in women, New York 1876.
- 2) GOODMAN, G.: Amer.J. Obstetr. 11, 673 (1878).
- 3) OTT, v. D.: Zbl.f. Gynäk. 1890 (Beilage).
- 4) MEYER, R.: Arch. Gynäk. 100, 1 (1913).
- 5) SCHRÖDER, R.: Der normale menstruelle Cyclus der Uterusschleimhaut, Berlin 1913.
- 6) HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie, Stuttgart, 1954, 4. Auflage.
- 7) ELERT, R.: Dtsch. Med. J. 1952, 13.
- 8) ELERT, R.: Arch. Gynäk. 183, 48 (1953).
- 9) TONUTTI, E.: Endokrinol. 20, 1 (1951).
- 10) TIETZE, K.: Der weibliche Cyclus und seine Störungen. In: Biologie und Pathologie des Weibes, Handb. von Seitz-Amreich. München-Berlin-Wien-Innsbruck, 1952, 2. Auflage, Bd. II.
- 11) INTRONA, F.: Giorn. Clin. med. 16, 1853 (1935).
- 12) UMBER: zitiert bei F. H. SCHULZ und H. KNOBLOCH.
- 13) PILCZ und HELLER: zitiert bei F. H. SCHULZ und H. KNOBLOCH.
- 14) BABIN: zitiert bei F. H. SCHULZ und H. KNOBLOCH.
- 15) McKINNON, P. B. C. and I. L. McKINNON:
Brit. Med. J. 1956/I, 555.
- 16) NELSON, W. O.: Federat. Proc. 10, 97 (1951).
- 17) CALLOW, R. K.: Brit. Med. Bull. 11, 126 (1955).
- 18) ALDMAN, B., C. CLAESSON, A. HILLARP and E. ODEBLAD:
Acta anat. 8, 91 (1949).
- 19) SOLOMON, S., R. VANDE WIELE and S. LIEBERMAN:
J. Amer. Chem. Soc. 78, 5453 (1956).
- 20) ROBERTS, S. and C. M. SZEGO:
Endocrinology 39, 183 (1946).
- 21) TWOMBLEY, G. H., L. McKLINTOCK and L. ENGELMAN:
Amer. J. Obstetr. 56, 260 (1948).
- 22) PASCHKIS, K. E., A. E. RAKOFF:
Recent Progr. in Hormone Res. 5, 115 (1950).
- 23) SIEBKE, H. und P. SCHUSCHANIA:
Zbl. Gynäk. 1930, 1734.
- 24) CANTAROW, A., A. E. RAKOFF, K. E. PASCHKIS, L. P. HANSEN and A. A. WALKING:
Endocrinology 31, 515 (1942).

- 25) BREITNER, J.: Arch. Gynäk. 185, 258 (1954).
- 26) ZANDER, J.: Geburtsh. und Frauenhk. 1957, 876.
- 27) ZANDER, J.: Nature, London, 1954, 406.
- 28) BEYER, K. F. and L. T. SAMUELS:
J. Biol. Chem. 219, '69 (1956).
- 29) WESTPHAL, U.: Arch. Biochem. Biophys. 66, 71 (1957).
- 30) KAUFMANN, C. und J. ZANDER:
Klin. Wschr. 1956, 34.
- 31) ZANDER, J.: Klin. Wschr. 1955, 697.
- 32) KAUFMANN, C. und J. ZANDER:
Klin. Wschr. 1955, 345.
- 33) BUCHHOLZ, R., L. DIBBELT und W. SCHILD:
Geburtsh. und Frauenhk. 14, 620 (1954).
- 34) WIEST:
zitiert bei J. ZANDER, Geburtsh. und Frauenhk.
1957, 876.
- 35) HINSBERG, K. und E. KONRAD:
Z. f. ges. exper. Med. 124, 153 (1954).
- 36) VORSTER, R.: Zbl. Gynäk. 78, 1462 (1956).
- 37) BAGGET, B., L. L. ENGEL, K. SAVARD and R. I. DORFMAN:
J. Biol. Chem. 221, 931 (1956).
- 38) SALHANICK, H., J. E. JONES and D. BERLINER:
Fed. Proc. 15, 160 (1956).
- 39) SAMUELS, L. T.: zitiert bei J. ZANDER, Geburtsh. und Frauenhk.
1957, 876.
- 40) BERSIN, Th.: Biochemie der Hormone, Leipzig 1959.
- 41) WERBIN, H., J. PLOTZ, G. V. LeROY and E. M. DAVIS:
J. Amer. Chem. Soc. 79, 1012 (1957).
- 42) LI, Ch. H., M. E. SIMPSON, H. M. EVANS:
Science (Lancaster) 109, 445 (1949).
- 43) JOHNSON, S. G.: Acta endocrinol. (Copenhagen) 20, 106 (1955).
- 44) BEHRENS, O. K. and W. W. BROMER:
Ann. Rev. Biochem. 27, 57 (1958).
- 45) LI, Ch. H., Ph. G. SQUIRE and U. GRÖSCHEL:
Arch. Biochem. Biophys. 86, 110 (1960).
- 46) BUCHHOLZ, R.: Zeitschrift f. ges. exper. Med. 128, 219 (1957).
- 47) BUCHHOLZ, R.: Geburtsh. und Frauenhk. 1957, 707.
- 48) ARON, M. et C. ARON: La Fonction luteale, Publication des Colloques
sur la Fonction luteale. Paris, Masson, 1954.
- 49) SPATZ, H.: Regensburger Jahrbuch ärztl. Fortbildung 2, 311
(1952).

- 50) BARGMANN, W.: Das Zwischenhirnhypophysensystem, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.
- 51) POPAG, T. and U. FIELDING:
J. of Anat. 65, 88 (1931).
- 52) SPANNER, R.: Klin. Wschr. 1952, 721.
- 53) SPATZ, H. u. M. HERTEL:
Morph. Jahrbuch 92, 75 (1953).
- 54) HILLARP, N. A.: Acta endocrinol. (Copenhagen) 2, 1949.
- 55) HARRIS, G. W.: Arch. Gynäk. 183, 35 (1953).
- 56) OBER, G. K.: Die Behandlung der unzulänglichen Keimdrüsenfunktion. In: Biologie und Pathologie des Weibes, Handbuch von Seitz-Amreich, München-Berlin-Wien-Innsbruck 1952, II. Auflage, Bd. II.
- 57) WESTMAN, A.: Arch. Gynäk. 183, 131 (1953).
- 58) KOBAYASHI, T., Y. KARASAWA and K. KASIWARA:
J. Jap. Obstetr. a. Gynec. Soc. 1, 73 (1954).
- 59) MARKEE, J. E., J. W. EVERETT and Ch. H. SAWYER:
Recent Progr. in Hormone Res. 7, 139 (1953).
- 60) SCHRÖDER, R.: Arch. Gynäk. 183, 204 (1953).
- 61) DÖRING, G. K.: Klin. Wschr. 1951, 583.
- 62) BURGER, H.: Arch. Gynäk. 190, 1 (1957).
- 63) BURGER, H.: Dtsch. Med. Wschr. 1958, 1991.
- 64) LIEBERMAN, S. and S. TEICH:
Pharmacol. Rev. 5, 258 (1953).
- 65) MCKAY, D. G., A. T. HERTIG, W. A. BARDAWIL and J. T. VELARDO:
Obstetr. a. Gynec. 8, 22 (1956).
- 66) CORNER, G. W. and A. CSAPO:
Brit. Med. J. 1, 687 (1953).
- 67) CSAPO, A.: Recent Progr. in Hormone Res. 12, 405 (1956).
- 68) JUNKMANN, K.: Ärztl. Wschr. 9, 289 (1954).
- 69) BUSCHBECK, H.: Gynäcologia 142, 112 (1956).
- 70) BUCHHOLZ, R.: Geburtsh. und Frauenhk. 1957, 581.
- 71) STAEMMLER, H. J.: Med. Klinik 52, 20 (1957).
- 72) MARKEE, J. E.: In: E. T. Engle, Menstruation and its disorders, Springfield 1950.
- 73) PETRY, G.: Z. Geburtsh. 130, 236 (1949).
- 74) BLANDAU:
zitiert bei G. K. OBER, In: Labhart, Die Klinik der inneren Sekretion, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

- 75) FORBES, T. R.: Amer. J. Obstetr. 60, 180 (1950).
- 76) VELARDO, J. Th.: Science 1960, 357.
- 77) OBER, G. K.: In: Labhart, Die Klinik der Inneren Sekretion, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.
- 78) FARRIS, E. J.: Anat. Rec. 89, 8 (1944).
- 79) STIEGLITZ, E. J. and S. T. KIMBEL:
Amer. J. Med. Sc. 218, 616 (1945).
- 80) WILBRAND, U.: Arch. Gynäk. 179, 331 (1951).
- 81) FRANK, R. T.: Arch. Neurol. Psychiatr. 26, 1053 (1931).
- 82) GREENE, R. and K. DALTON:
Brit. Med. J. 4818, 1007 (1953).
- 83) FERRIER, M.: Gynéc. prat. 3, 291 (1952).
- 84) BELAISCH, J.: Vie Méd. 38, 210 (1957).
- 85) KLEINE, H. O.: Zbl. Gynäk. 75, 1907 (1953).
- 86) NARIK, G. und A. ROCKENSCHAUB:
Zbl. Gynäk. 20, 1607 (1951).
- 87) SENDRAIL, M.: Ann. d'Endocrin. 14, 4 (1953).
- 88) GREENHILL, J. P. and S. C. FREED:
Endocrinology 26, 524 (1940).
- 89) STAEMMLER, H. J.: Arch. Gynäk. 182, 506 (1953).
- 90) ZANDER, J.: Klin. Wschr. 1953, 504.
- 91) UFER, J.: Geburtsh. und Frauenhk. 14, 723 (1954).
- 92) SCHULZ, F.-H., H. KNOBLOCH:
Menstruation und Innere Medizin, Leipzig 1954.
- 93) WITTEN, C. L. and J. T. BRADBURY:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 78, 626 (1951).
- 94) ARTNER, J.: Arch. Gynäk. 185, 85 (1954).
- 95) BRENOT, J.: C. r. Soc. Biol. (Paris) 146, 1149 (1952).
- 96) McKINNON, I. L.: J. Obstetr. 60, 878 (1953).
- 97) GOISIS, M.: Minerva ginec. (Torino) 4, 40 (1952).
- 98) BÖWING, G. und H. LEHR:
Arch. Gynäk. 187, 344 (1956).
- 99) PATHAK, C. J. and B. S. KAHALI:
J. Clin. Endocrin. a. Metabolism 17, 862 (1957).
- 100) DAVIS, M. W. and B. E. HULIT:
J. Clin. Endocrinol. 9, 714 (1949).
- 101) THONNARD-NEUMANN, E.: Medizinische 1958, 1087.
- 102) WATZKA, M.: Dtsch. Med. Wschr. 1950, 1231.
- 103) NICOL, T. and I. D. HELMY: Nature (Brit.) 167, 199 (1951).

- 104) KRAUS, H. H.: Zbl. Gynäk. 74, 1661 (1952).
- 105) FUKAS, M., T. ADRIANOS: Gynäcologia 133, 337 (1952).
- 106) DÖRING, K. und G. WEBER: Arch. Gynäk. 179, 442 (1951).
- 107) IRMSCHER, A.: Zbl. Gynäk. 77, 480 (1957).
- 108) STÜRMER, K., H. J. WARKALLA:
Geburtsh. und Frauenhk. 1953, 460.
- 109) STÜRMER, K.: In: Antweiler, Die quantitative Elektrophorese in
der Medizin, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957,
II. Auflage.
- 110) LEWIS, L. A., G. M. C. MASSON and J. H. PAGE:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 82, 684 (1953).
- 111) BARR, D. P., E. M. RUSS and H. A. EDER:
Proc. 6. Annual Meeting Amer. Soc. St. of Arterio-
sclerosis 1952.
- 112) ELSNER, P. und O. HORNYKIEWICZ: Arch. Gynäk. 185, 251 (1954).
- 113) HERMSTEIN: zitiert bei R. SCHRÖDER, Arch. Gynäk. 183, 204
(1953).
- 114) DARBY, W. J. and E. JONES:
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Amer.) 60, 259
(1945).
- 115) GLASS, S. J., H. ENGELBERG, R. MARCUS and J. W. GOFMAN:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 80, 264 (1952).
- 116) HOUSSAY, A.: Dtsch. Med. Wschr. 1951, 1288.
- 117) CARDEZA, A. F.: C. r. Soc. Biol. filiales 145, 130 (1951).
- 118) KOCSAR, L. und L. KESZTYUS:
Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung 4,
228 (1951).
- 119) BURGER und LEONHARDT: zitiert bei R. SCHRÖDER, Arch. Gynäk.
183, 204 (1953).
- 120) MALDONADO-ALLENDE, J.: zitiert bei J. ARTNER.
- 121) PHILIPS, R. S., A. B. McCOORDAND and W. T. POMMERENKE:
Fertility and Sterility 3, 402 (1952).
- 122) WILBRAND, U. und W. HUMKE:
Z. Geburtsh. 144, 183 (1955).
- 123) SCHWAB, M. und K. KÜHN:
Die Störungen des Wasser- und Elektrolyt-Stoff-
wechsels, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959.
- 124) SIMPSON, S. A.: Endocrinology (Springfield) 50, 150 (1952).
- 125) LANDAU: zitiert bei M. SCHWAB und K. KÜHN.

- 126) DÖRING, G. K.: Arch. Gynäk. 182, 746 (1953).
- 127) STRUCKI, P.: Dtsch. Med. Wschr. 1951, 7.
- 128) HERRMANN, J. B., E. KIRSTEN and J. S. KRAKAUER:
J. Clin. Endocrin. 9, 1 (1949).
- 129) NIDA, S. V. und E. BROJA: Arch. Gynäk. 188, 247 (1957).
- 130) KOCHAKIAN, C. D.: J. of Biol. Chem. 155, 579 (1944).
- 131) McDONALD, D. F. and L. D. ODELL:
J. Clin. Endocrinol. 7, 535 (1947).
- 132) CARMONA-REY: zitiert bei J. ARTNER.
- 133) KRÜSKEMPER, H. L. und W. DIRSCHERL: Biochem. Z. 323, 505 (1953).
- 134) SAWYER, C. H. and J. W. EVERETT:
Endocrinology (Springfield) 39, 307 (1946).
- 135) CASE, E. M. and F. DICKENS: Biochem. Z. 43, 481 (1948).
- 136) DIRSCHERL, W. und K. H. HAUPTMANN: Biochem. Z. 320, 199 (1950).
- 137) DÖRING, G. K. und E. FEUSTEL: Klin. Wschr. 1953, 1000.
- 138) McKINNON, I. L.: J. Obstetr. Gyn. Brit. Empire 61, 109 (1954).
- 139) BREHM, H.: Arch. Gynäk. 184, 103 (1953).
- 140) EDWARDS, E. A. and S. Q. DUNTLEY:
Am. J. Obstetr. a. Gynec. 57, 501 (1949).
- 141) WILBREND, U.: Arch. Gynäk. 182, 25 (1952).
- 142) BUCHHOLZ, H. U.: Medizinische 1953, 617.
- 143) GAZZOLA: zitiert bei H. U. BUCHHOLZ, Medizinische 1957, 906.
- 144) BUCHHOLZ, H. U.: Medizinische 1957, 906.
- 145) BURGER, H., H. HAGER und G. ZIMMERMANN:
Arch. Gynäk. 184, 86 (1953).
- 146) HEERHABER, I., H. H. LOESCHKE und U. WESTPHAL:
Pflügers Arch. 250, 42 (1948).
- 147) DÖRING, G. K.: Klin. Wschr. 1949, 309.
- 148) DÖRING, G. K., H. H. LOESCHKE und B. OCHWALD:
Pflügers Arch. 252, 216 (1950).
- 149) HEERHABER, I.: Pflügers Arch. 250, 385 (1948).
- 150) McDONALD, J.: Gastroenterology 30, 602 (1956).
- 151) HALTER, G. und R. PAPE: Wiener Arch. Innere Med. 23, 445 (1933).
- 152) SIEGERT, F.: Die Schilddrüse, insbesondere ihre Beziehung zum
weibl. Genitalcyclus. In: Biol. und Path. des Weibes,
Handbuch von Seitz-Amreich, München-Berlin-
Wien-Innsbruck 1952, II. Auflage, Bd. I.
- 153) LINDER, SATKE und VÖLKEL: zitiert bei F. SIEGERT.
- 154) KOPF, R., LOESER, A. und G. MEYER: Klin. Wschr. 1948, 202.

- 155) SALTER, W. T.: Chemistry and Physiology of Thyreoid Hormones in Pincus-Thimann, "The Hormones", New York 1950.
- 156) BACAI, T. e G. TAROZZI: Minerva ginecol. Torino 8, 703 (1956).
- 157) COLLET, M. E.: C.r. Soc. Biol. 144, 842 (1950).
- 158) LEWIS: zitiert bei W. HOLWEG, Hormone der Keimdrüsen. In: Biologie und Pathologie des Weibes, Handbuch von Seitz-Amreich, München-Berlin-Wien-Innsbruck, 1952, II. Auflage, Bd. I.
- 159) DERRA, D. und C. SCHMIDT: Dtsch. Med. Wschr. 1948, 274.
- 160) KATSCH, G.: Dtsch. Med. Wschr. 1948, 271.
- 161) BOTELLA-LLUSIA, J.: Arch. Gynäk. 183, 79 (1953).
- 162) MANNHERZ, K. H., K. H. JUCHEM und R. PAUL: Arch. Gynäk. 186, 441 (1955).
- 163) STAUDINGER, H. und M. SCHMEISSER: Biochem. Z. 321, 83 (1951).
- 164) SMITH, O. W. and G. V. SMITH: Recent Progr. in Hormone Res. 7, 209 (1952).
- 165) WÜRTELE, A.: 5. Symposion der Dtsch. Gesellschaft f. Endokrinologie, Freiburg 1958, 141.
- 166) GEMZELL: zitiert bei H. SARRE, Dtsch. Med. Wschr. 1954, 1652.
- 167) LANGECKER, H.: 2. Symposion der Dtsch. Gesellschaft f. Endokrinologie, Goslar 1954, 38.
- 168) TIETZE, K.: Arch. Gynäk. 176, 228 (1948).
- 169) ELERT, R.: Geburtsh. und Frauenhk. 1951, 325.
- 170) ISRAEL und SCHNELLER: zitiert bei ELERT, Geburtsh. und Frauenhk. 1951, 325.
- 171) DÖRING, G. K. und E. SCHAEFERS: Med. Klinik 1952, 148.
- 172) DÖRING, G. K.: Medizinische 1954, 1713.
- 173) RÖTTGER, A.: Arch. Gynäk. 185, 325 (1954).
- 174) RÖTTGER, A.: Arch. Gynäk. 190, 95 (1957).
- 175) RICHARDSON, J. A. and C. R. HOUCK: Amer. J. Physiol. 165, 93 (1951).
- 176) WAGNER, H.: 5. Symposion der Dtsch. Gesellschaft f. Endokrinologie, Freiburg 1958, 314.
- 177) DÖRING, G. K. und E. SCHAEFERS: Arch. Gynäk. 179, 583 (1951).
- 178) KÄSER, O.: Dtsch. Med. Wschr. 1958, 1461.
- 179) MARTIUS, H.: Dtsch. Med. Wschr. 1946, 81.
- 180) HEYNEMANN, Th.: Klin. Wschr. 1948, 129.

- 181) STÄHELIN: zitiert bei F. H. SCHULZ und H. KNOBLOCH.
- 182) COOKE, W. R.: Amer. J. Obstetr. Gynec. 49, 457 (1945).
- 183) MORTON, H. J.: zitiert bei R. GREENE und K. DALTON.
- 184) BEULER, M.: 5. Symposion d. Dtsch. Gesellschaft f. Endokrino-
logie, Freiburg 1958, 4.
- 185) DÖRING, G. K.: 5. Symposion d. Dtsch. Gesellschaft f. Endokrino-
logie, Freiburg 1958, 42.
- 186) MALL, H.: 5. Symposion d. Dtsch. Gesellschaft f. Endokrino-
logie, Freiburg 1958, 58.
- 187) KOLLER, S. : Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zah-
len, Darmstadt 1953, III. Auflage.

Die vorliegende Arbeit verdankt ihr Zustandekommen einer Anregung von Herrn Professor Dr. GROS, dem ich an dieser Stelle für seine freundliche Unterstützung meinen Dank aussprechen möchte.

Herrn Professor Dr. KOLLER danke ich für die freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung des Materials.

LEBENS LAUF

Am 23. Mai 1930 wurde ich in Königsberg/Opr. als Tochter des verstorbenen Amtsrates Oskar Kikillus und seiner Ehefrau Helene, geb. Pensel geboren. Von 1936 bis 1940 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Spandau, von 1940 bis 1949 die Ina Seidel-Schule in Berlin-Spandau, die Hindenburg-Oberschule in Insterburg und die Westend-Schule in Berlin-Charlottenburg. In der Westend-Schule bestand ich 1949 das Abitur. Im Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich in der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Das Physikum legte ich hier im Sommersemester 1953 ab. Während des Sommersemesters 1954 studierte ich dann an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M. und während des Wintersemesters 1954/55 an der Freien Universität Berlin. Danach kehrte ich an die Johannes Gutenberg-Universität Mainz zurück und schloß im Sommersemester 1956 das Studium mit dem Staatsexamen ab.

Vom 1. Dezember 1956 bis 31. Dezember 1958 war ich als Medizinalassistentin in der Universitätsklinik Mainz tätig, und zwar 10 Monate in der Medizinischen Klinik, 10 Monate in der Chirurgischen Klinik und 4 Monate in der Frauenklinik. Seit dem 1. Januar 1959 arbeite ich als Förderungsstipendiatin in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz.

